



IQWiG-Berichte – Nr. 798

Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Arbeitspapier

Auftrag: GA17-02
Version: 1.0
Stand: 29.07.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Auftraggeber:

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Interne Auftragsnummer:

GA17-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieses Arbeitspapier wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christopher Kunigkeit
- Lutz Altenhofen
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Vorläufer B-Lymphoblastische Leukämie, Melanom, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Register, Krankenversicherung, Deutschland, Epidemiologie

Keywords: Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia – Lymphoma, Melanoma, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Registries, Insurance – Health, Germany, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
4 Methoden	5
4.1 Konkretisierung der Untersuchung	5
4.2 Datengrundlage	5
4.3 Inzidenz- und Prävalenzermittlung	6
4.3.1 Vorgehen des ZfKD	6
4.3.2 Vorgehen auf Basis des Scientific Use Files	7
4.3.2.1 Erfasste Fallzahlen	7
4.3.2.2 Geschätzte Fallzahlen	8
4.3.2.3 Betrachtete Diagnosejahre	10
4.4 Indikationsspezifische Auswertungen	10
4.4.1 Lungenkarzinom.....	11
4.4.1.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz	11
4.4.1.2 Anteil mit NSCLC	11
4.4.1.3 Anteil mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	13
4.4.1.4 Anteil mit nicht plattenepithelialer Histologie	14
4.4.2 Malignes Melanom.....	14
4.4.2.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz	15
4.4.2.2 Anteil mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung	15
4.4.3 ALL	17
4.4.3.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz	17
4.4.3.2 Anteil der Leukämien mit lymphatischen B-Zellreihen	18
5 Ergebnisse	19
5.1 Scientific Use File	19
5.2 Lungenkarzinom	19
5.2.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz	19
5.2.2 Anteil mit NSCLC	20

5.2.3	Anteil mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	21
5.2.4	Anteil mit nicht plattenepithelialer Histologie	22
5.3	Malignes Melanom.....	23
5.3.1	Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz.....	23
5.3.2	Anteil mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung.....	24
5.4	ALL	25
5.4.1	Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz.....	25
5.4.2	Anteil der Leukämien mit lymphatischen B-Zellreihen.....	26
5.5	Nutzbarkeit der Datenbasis.....	27
5.5.1	Durchführbarkeit verschiedener Rechenschritte	27
5.5.1.1	Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz	27
5.5.1.2	Indikationsspezifische Auswertungen	28
5.5.2	Arbeitsaufwand der Auswertungen	29
6	Diskussion.....	30
6.1	Stärken der Datenbasis.....	30
6.1.1	Aussagekraft für das Bundesgebiet	30
6.1.2	Informationsgewinnung zu Erkrankungen ohne publizierte Fallzahlschätzung ..	31
6.1.3	Möglichkeit spezifischer Auswertungen einer einheitlichen Datengrundlage.....	31
6.2	Limitationen der Datenbasis	32
6.2.1	Bestehende Untererfassung	32
6.2.2	Vorliegen fehlender bzw. unspezifischer Angaben.....	33
6.2.3	Fehlen von Informationen zum Krankheitsverlauf und zu verschiedenen Merkmalen.....	34
6.3	Diskussion der weiteren Nutzung der Daten	35
6.4	Ausblick vor dem Hintergrund der Entwicklung der Krebsregistrierung in Deutschland	36
7	Fazit.....	38
8	Literatur	39
Anhang A	– Variablen	42
Anhang B	– Auswertungen zum Lungenkarzinom.....	43
Anhang C	– Auswertungen zum Melanom	48
Anhang D	– Auswertungen zur ALL.....	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Histologische Einteilung der Fälle mit Lungenkarzinom	13
Tabelle 2: Angeforderte Variablen des Scientific Use Files	42
Tabelle 3: Erfasste Inzidenz des Lungenkarzinoms	43
Tabelle 4: Erfasste 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms 2013	43
Tabelle 5: Geschätzte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013 des Lungenkarzinoms.....	44
Tabelle 6: Histologie der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit Lungenkarzinom...	45
Tabelle 7: Histologie der erfassten Fälle der 5-Jahres-Prävalenz 2013 mit Lungenkarzinom.....	45
Tabelle 8: Stadienverteilung der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit NSCLC	46
Tabelle 9: Histologie der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit NSCLC in Stadium IIIB oder IV.....	47
Tabelle 10: Erfasste Inzidenz des Melanoms	48
Tabelle 11: Erfasste 5-Jahres-Prävalenz des Melanoms 2013	48
Tabelle 12: Geschätzte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013 des Melanoms.....	49
Tabelle 13: Stadienverteilung der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit Melanom.....	50
Tabelle 14: Erfasste Inzidenz der ALL	51
Tabelle 15: Erfasste 5-Jahres-Prävalenz der ALL 2013.....	51
Tabelle 16: Geschätzte Inzidenz der ALL.....	52
Tabelle 17: Einteilung der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit ALL	52
Tabelle 18: Einteilung der erfassten Fälle der 5-Jahres-Prävalenz 2013 mit ALL	53

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte zur Ermittlung der Patientenzahl mit der betrachteten Indikation im Erkrankungsgebiet Lungenkrebs.....	11
Abbildung 2: Schritte zur Ermittlung der Patientenzahl mit der betrachteten Indikation im Erkrankungsgebiet Melanom	15
Abbildung 3: Schritte zur Ermittlung der Patientenzahl mit der betrachteten Indikation im Erkrankungsgebiet ALL.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALL	akute lymphatische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf)
DCO	Death Certificate Only (nur über Todesbescheinigungen identifiziert)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology (Internationale Klassifikation der onkologischen Krankheiten)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M/I	Mortalität zu Inzidenz
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Node, Metastasis (Primärtumor, Lymphknotenbefall, Metastase)
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Kurzfassung

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Rahmen der Bestimmung der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bearbeitet.

Das ZfKD im Robert Koch-Institut führt die Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister für bundesweite Auswertungen zusammen und kann diese Daten Dritten auf Antrag zur Verfügung stellen (Scientific Use File). Im vorliegenden Projekt sollte geprüft werden, ob und inwieweit die Daten des Scientific Use Files im Rahmen der Dossierbewertung zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nutzbar sind.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Prüfung der Durchführbarkeit von Berechnungsschritten zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der als Scientific Use File zur Verfügung gestellten Daten des ZfKD und
- die Einschätzung des mit dieser Nutzung der Daten verbundenen Ressourcenaufwands im Rahmen von Dossierbewertungen durch das IQWiG im Verfahren der (frühen) Nutzenbewertung von neu eingeführten Arzneimitteln.

Methoden

Die Prüfung erfolgte mit Bezug auf jeweils 1 bereits veröffentlichtes Dossier zu den Erkrankungen Lungenkarzinom, malignes Melanom der Haut und akute lymphatische Leukämie (ALL). Auf Grundlage der Daten des Scientific Use Files wurden für diese Erkrankungen verschiedene deskriptive Auswertungen vorgenommen. Die geprüften Berechnungsschritte orientierten sich an der Definition der jeweiligen Zielpopulation des bewerteten Arzneimittels sowie an der Vorgehensweise zur Ermittlung der Patientenzahl im Dossier.

Die Datenübermittlung fand im September 2017 statt und umfasste die Fallmeldungen der Kalenderjahre 2009 bis 2014 aus allen Bundesländern zu den 3 Erkrankungen. Der Datensatz beinhaltete den wesentlichen Teil der beim ZfKD verfügbaren Variablen.

Ausgewertet wurden zunächst jeweils die Fallzahlen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz (partielle Prävalenz) der 3 Erkrankungen. Dies umfasste zum einen die reine Auszählung der im Scientific Use File erfassten Fallmeldungen und zum anderen (mit Ausnahme bei der ALL) eine korrigierte Fallzahlschätzung in Anlehnung an das Vorgehen des ZfKD. Das Schätzverfahren zielte auf den Ausgleich der Untererfassung in der Krebsregistrierung der Länder ab.

Anschließend fanden basierend auf den erfassten Fallzahlen des Scientific Use Files indikationsspezifische Auswertungen zu charakterisierenden Merkmalen der verschiedenen

Zielpopulationen statt. Dafür wurde auf die Morphologiecodes gemäß der Internationalen Klassifikation der onkologischen Krankheiten (ICD-O), auf die Angaben zu Primärtumor, Lymphknotenbefall und Metastasen (TNM) gemäß der Klassifikation maligner Tumoren sowie auf die Variable des Zelltyps zurückgegriffen. Beim Lungenkarzinom beinhalteten die Auswertungen eine Differenzierung nach Fallmeldungen nicht kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) bzw. kleinzelliger Lungenkarzinome, eine Untersuchung der NSCLC-Stadienverteilung sowie eine Untersuchung der Verteilung histologischer Subtypen bei Fällen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Im Hinblick auf das maligne Melanom erfolgte eine Untersuchung der Stadienverteilung auf Grundlage der vorliegenden Fallmeldungen. Mit Bezug auf die ALL fand eine Differenzierung der Fallmeldungen nach Zuordnung zum B- oder T-Vorläufer-Typ statt.

Auf Grundlage der Auswertungsergebnisse erfolgte eine qualitative Einschätzung zur Nutzbarkeit der verwendeten Datenbasis für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. In die Betrachtung wurden insbesondere die mittels der Daten durchführbaren Rechenschritte, der damit verbundene Arbeitsaufwand sowie der verfügbare Zeitrahmen einbezogen.

Ergebnisse

Der übermittelte Datensatz umfasste 429 015 Fallmeldungen für die 3 Diagnosen aus den Jahren 2009 bis 2014.

Im Hinblick auf die jeweils zunächst ermittelten Fallzahlen der Inzidenz je Kalenderjahr (2009 bis 2014) und der 5-Jahres-Prävalenz (2013) war festzustellen, dass die ausgezählten Fallzahlen des Scientific Use Files geringer ausfielen als die offiziellen Schätzungen des ZfKD, die in den zum Vergleich herangezogenen Dossiers zugrunde gelegt wurden. Das hier zusätzlich für Lungenkarzinome und Melanome angewendete vereinfachte Schätzverfahren der 5-Jahres-Prävalenz in Anlehnung an das Vorgehen des ZfKD führte zu Ergebnissen in der Größenordnung der offiziellen Schätzungen des ZfKD (Datenstand 29.11.2017). Anteile spezifischer Altersgruppen, die gemäß den Zielpopulationen zu betrachten waren, ließen sich auf Grundlage der erfassten Fallmeldungen und der entsprechenden Datumsangaben ermitteln. Zusätzlich lieferte die Auszählung der 5-Jahres-Prävalenz der ALL einen Hinweis auf die ungefähre Größenordnung der Fallzahl bei dieser Erkrankung, für die das ZfKD keine Prävalenzschätzung publiziert.

Die indikationsspezifischen Auswertungen zu den charakterisierenden Merkmalen der verschiedenen betrachteten Zielpopulationen lieferten Informationen zur Verteilung bestimmter Merkmalsausprägungen bei den Fallmeldungen der Inzidenz der Jahre 2009 bis 2014 und den zur 5-Jahres-Prävalenz 2013 zählenden Fallmeldungen. Die Angaben des Scientific Use Files zu den einzelnen Fällen beziehen sich – mit Ausnahme eines möglichen Sterbedatums – auf den jeweiligen Meldezeitpunkt (Erstdiagnose). Demnach lassen sich auf Grundlage der Daten in erster Linie sinnvolle Auswertungen mit Bezug auf die Fallzahl der Inzidenz vornehmen. Analysen mit Bezug auf die Fälle, die zur 5-Jahres-Prävalenz zählen, sind hingegen aufgrund der fehlenden Verlaufsinformationen vorsichtig zu interpretieren und können nur zur

Gewinnung zusätzlicher Informationen bei Merkmalen beitragen, die in der Regel unveränderlich sind. Die relative Häufigkeit fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankungen im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz bleibt aufgrund der fehlenden Verlaufsinformationen z. B. weiterhin unklar.

Die vorgenommenen Auswertungen zeigten, dass sich mithilfe der Daten grundsätzlich zusätzliche Informationen zu charakterisierenden Merkmalen verschiedener Zielpopulationen gewinnen lassen – insbesondere mithilfe der Morphologiecodes und der TNM-Angaben, auf deren Grundlage sich die Patientinnen und Patienten bestimmten Diagnosestadien und histologischen Gruppen zuordnen lassen. Die Aussagekraft der gewonnenen Informationen ist jedoch eingeschränkt aufgrund des teilweise hohen Anteils von Fällen mit fehlenden oder unspezifischen Angaben, der für die 3 hier berücksichtigten Indikationen festzustellen war. Die Angaben zur Primärtherapie lagen laut ZfKD nur eingeschränkt vor und wurden daher nicht angefordert. Angaben zum BRAF-Mutationsstatus beim Melanom und zum Vorliegen einer Philadelphia-Chromosom-negativen Erkrankung bei der ALL ließen sich den Daten nicht entnehmen.

Der Arbeitsaufwand im vorliegenden Projekt fiel bei dieser erstmaligen Verwendung der betrachteten Datenbasis vergleichsweise hoch aus. Ein großer Teil des Arbeitsaufwands entfiel auf die Entwicklung und Durchführung des Schätzverfahrens zur Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz in Anlehnung an das Vorgehen des ZfKD. Die einfache Auswertung der im Scientific Use File erfassten Fälle ließ sich wesentlich einfacher realisieren. Ebenfalls mit großem Aufwand verbunden war die Einteilung der Fallmeldungen mit Lungenkarzinom bzw. Melanom in Erkrankungsstadien und histologische Untergruppen.

Im Projektverlauf zeigte sich, dass der für die Dossierbewertung vorgeschriebene Zeitraum von 3 Monaten nicht ausreicht, um im Hinblick auf die Bewertung der Angaben in Modul 3 zusätzlich eigene Auswertungen des Scientific Use Files vorzunehmen. Dies ergab sich auch vor dem Hintergrund der einzuplanenden Zeit für das Antragsverfahren und die Datenübermittlung.

Fazit

Die Daten des Scientific Use Files des ZfKD stellen eine mögliche Quelle zur Plausibilisierung von Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu bewertender Arzneimittel dar.

Die Auszählung der erfassten Fallmeldungen der Inzidenz und partiellen Prävalenz führt aufgrund der noch bestehenden Untererfassung in der Krebsregistrierung tendenziell zu einer Unterschätzung gegenüber den Angaben, die das ZfKD in einem Schätzverfahren ermittelt. Im Hinblick auf Erkrankungen, für die das ZfKD keine offizielle Schätzung publiziert, könnten die Daten des Scientific Use Files jedoch Hinweise auf die Größenordnung der Patientenzahl liefern.

Auf Grundlage der erfassten Fallzahl des Scientific Use Files können insbesondere die Morphologiecodes sowie die TNM-Angaben Informationen zu charakterisierenden Merkmalen der Zielpopulation liefern. Eine Stärke der Daten des Scientific Use Files hinsichtlich des hier beschriebenen Zwecks liegt in der potenziellen Aussagekraft für das Bundesgebiet.

Es ist zu beachten, dass sich die verfügbaren Daten zu den einzelnen Fällen – mit Ausnahme des möglichen Sterbedatums – auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose beziehen.

Auswertungen der Daten erfordern hinsichtlich ihrer Aussagekraft stets eine Beurteilung der Vollständigkeit der erfassten Fallzahl und der Vollständigkeit der Angaben zu den verschiedenen Merkmalen zum vorliegenden Datenstand. Diese Einschätzung kann nur bei Vorliegen ausreichender Informationen zur Vorgehensweise der Auswertungen stattfinden.

Der vergleichsweise hohe Aufwand bei dieser erstmaligen Nutzung der Datenbasis könnte sich im Fall einer erneuten Nutzung aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse reduzieren. Vor dem Hintergrund des für die Dossierbewertung verfügbaren Zeitraums erscheint es nicht möglich, die Daten des Scientific Use Files regelhaft für die Bewertung der Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation heranzuziehen. Stattdessen erscheinen weitere Anträge zur Nutzung des Scientific Use Files unabhängig von laufenden Bewertungen denkbar, um Untersuchungen zur Patientenzahl für ausgewählte Indikationen vorzunehmen. Auf diese Weise könnten die Daten zumindest im Hinblick auf vielfach zu betrachtende Anwendungsgebiete zur Plausibilisierung beitragen. Denkbar wäre außerdem, Anfragen an das ZfKD zu stellen, um zusätzliche Informationen zu bewertungsrelevanten Aspekten zu gewinnen.

1 Hintergrund

Gemäß Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) übermitteln die epidemiologischen Krebsregister der Länder Daten an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [1]. Diese sind anonymisiert und beziehen sich auf die jährlich erfassten Krebsneuerkrankungen. Im ZfKD erfolgen eine Prüfung auf Vollzähligkeit und Plausibilität sowie eine Zusammenführung der Daten, um epidemiologische Untersuchungen zu Krebserkrankungen in Deutschland zu ermöglichen.

Im Rahmen des Verfahrens nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ziehen pharmazeutische Unternehmer (pU) in den eingereichten Dossiers häufig Auswertungen von Daten des ZfKD zu Krebserkrankungen heran, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu bestimmen, für die eine Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels infrage kommt (Zielpopulation). Angaben zu Inzidenz und Prävalenz der Krebserkrankung dienen dabei meist als Ausgangsbasis für die Berechnung der GKV-Zielpopulation des entsprechenden onkologischen Arzneimittels, für das ein Verfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (frühe Nutzenbewertung) im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erfolgt. Durch die Berücksichtigung von charakterisierenden Merkmalen der Zielpopulation mittels weiterer Berechnungen, wie z. B. der Übertragung von Anteilswerten zu Krankheitsstadien oder Vortherapien, wird die Anzahl schrittweise auf die Patientinnen und Patienten mit der betrachteten Indikation eingegrenzt.

Aktuell sind im Rahmen der öffentlich über das Internet möglichen Datenbankabfrage auf den Bestand des ZfKD Angaben zu Inzidenz, Prävalenz, Mortalität und Überleben von Krebserkrankungen in Deutschland bis zum Jahr 2014 öffentlich zugänglich [1]. Die direkte Bezugnahme auf die zugrunde liegenden Daten könnte dazu verhelfen, aktuellere und zusätzliche Daten im Verfahren des AMNOG in die Bewertung der in den Dossiers angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation einfließen zu lassen. Das ZfKD kann gemäß § 5 Abs. 3 BKRG unter bestimmten Voraussetzungen Dritten einen geprüften Datensatz aus den Krebsregisterdaten auf Antrag zur Verfügung stellen, soweit ein berechtigtes, insbesondere wissenschaftliches Interesse glaubhaft dargestellt wird (Scientific Use File) [1]. Der im RKI vorhandene Datensatz unterliegt einer fortlaufenden Aktualisierung. Daher bietet der Scientific Use File des ZfKD eine Möglichkeit, aktuelle Daten zu Krebserkrankungen abzufragen. Außerdem sind über die öffentlich zugänglichen Daten hinaus weitere Informationen zur Topografie und Morphologie (Histologiecodes) entsprechend der Internationalen Klassifikation der onkologischen Krankheiten (ICD-O) sowie Angaben zu Primärtumor, Lymphknotenbefall und Metastasen (TNM) zum Zeitpunkt der Erstmeldung des Falls nach der Klassifikation maligner Tumoren im Datensatz enthalten [1]. Diese Angaben können somit womöglich Aufschluss über zusätzliche Fragen geben, wie z. B. nach dem Anteil fortgeschrittener Krankheitsstadien bei allen gemeldeten Patientinnen und Patienten in ausgewählten Indikationen. Allerdings weist der Datensatz auch Limitationen auf. Dies gilt nicht nur im Hinblick auf die Vollzähligkeit registrierter Neuerkrankungen [1]. Auch die

Vollständigkeit der Angaben zu einigen Variablen (z. B. Tumorstadien) kann je nach Indikation, Bundesland oder Diagnosejahr unterschiedlich ausfallen [2].

Das vorliegende Generalauftragsprojekt bezieht sich auf die Daten, die das ZfKD auf Antrag als Scientific Use File zur Verfügung stellen kann.

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Prüfung der Durchführbarkeit von Berechnungsschritten zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der als Scientific Use File zur Verfügung gestellten Daten des ZfKD und
- die Einschätzung des mit dieser Nutzung der Daten verbundenen Ressourcenaufwands im Rahmen von Dossierbewertungen durch das IQWiG im Verfahren der (frühen) Nutzenbewertung von neu eingeführten Arzneimitteln.

3 Projektverlauf

In diesem Generalauftragsprojekt wurde die Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation untersucht. Bearbeitungsbeginn war der 03.07.2017.

Die Erstellung der Projektskizze erfolgte im 3. Quartal 2017. Daran schloss sich ab dem 4. Quartal 2017 die Datenübernahme, Prüfung und Datenanalyse an. Die Berichterstellung nahm ihren Auftakt im 3. Quartal 2018.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Arbeitspapier erstellt. Das ZfKD stellte die Daten zur Verfügung und wurde für spezifische methodische Fragen zurate gezogen. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Konkretisierung der Untersuchung

Im vorliegenden Projekt sollte geprüft werden, ob und inwieweit die Daten des Scientific Use Files im Rahmen der Dossierbewertung zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nutzbar sind. Die Prüfung erfolgte mit Bezug auf jeweils 1 bereits veröffentlichtes Dossier zu den Erkrankungen Lungenkarzinom, malignes Melanom der Haut und akute lymphatische Leukämie (ALL).

Die Auswahl dieser Erkrankungen basierte unter anderem darauf, dass für die ersten beiden Erkrankungen zahlreiche Dossierbewertungen durchzuführen sind. Zudem sollte mit dem letztgenannten Anwendungsgebiet auch eine seltene Erkrankung (Orphan Disease) einbezogen werden. Bei den genannten Erkrankungen erschien außerdem die Eingrenzung auf bestimmte Krankheitstypen oder -stadien mithilfe der Daten des ZfKD möglich.

Für die berücksichtigten Erkrankungen wurden auf Grundlage der Daten des Scientific Use Files verschiedene Auswertungen vorgenommen. Zur Anwendung kamen dabei Methoden der deskriptiven Statistik mithilfe der Programme STATA 15.1 und EXCEL 2016. Die geprüften Berechnungsschritte orientierten sich an der Definition der jeweiligen Zielpopulation des bewerteten Arzneimittels im Dossier sowie an der Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Patientenzahl. Bei den 3 Erkrankungen war als Ausgangsbasis jeweils die Fallzahl der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz zu bestimmen. Daran schlossen sich indikationsspezifische Auswertungen zu bestimmten charakterisierenden Merkmalen der verschiedenen Zielpopulationen an.

Auf Grundlage der Auswertungsergebnisse und des Vergleichs zu den Angaben in den Dossiers sollte eine Einschätzung zur Nutzbarkeit der verwendeten Datenbasis für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vorgenommen werden. Dies sollte eine Aussage dazu einschließen, welche Rechenschritte mithilfe der Daten des Scientific Use Files in diesem Kontext durchführbar sind. Die Einschätzung zur Nutzbarkeit sollte außerdem eine qualitative Bewertung des damit verbundenen Arbeitsaufwands und des einzuplanenden Zeithorizonts enthalten. Es stellte sich insbesondere die Frage, ob der gemäß § 35 a SGB V für den Abschluss einer Dossierbewertung vorgeschriebene Zeitraum von 3 Monaten ab dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt [3] für derartige Auswertungen ausreicht.

In Abhängigkeit von den Ergebnissen dieses Generalauftrages sollte institutsintern über die weitere Nutzung der Daten des Scientific Use Files im Rahmen der Dossierbewertung und ggf. über eine weitere Antragstellung zur Datennutzung beim ZfKD entschieden werden.

4.2 Datengrundlage

Grundlage der Untersuchung waren die als Scientific Use File zur Verfügung gestellten Daten des ZfKD. Basierend auf den folgenden Diagnosen gemäß der Internationalen Klassifikation

der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD [10. Revision]) wurden Daten für die 3 Erkrankungen herangezogen:

- ICD C33, C34: Lungenkarzinom
- ICD C43: malignes Melanom
- ICD C91.0: ALL

Die Datenübermittlung an das IQWiG fand im September 2017 statt und umfasste die Fallmeldungen (Erstdiagnose) der aktuellsten verfügbaren 6 Kalenderjahre (2009 bis 2014) aus allen Bundesländern zu diesem Datenstand. Da die Daten des Scientific Use Files auf den epidemiologischen Landeskrebsregistern beruhen, waren keine Informationen zum Krankheitsverlauf enthalten – mit Ausnahme der Sterbedaten, die durch den regelhaften Abgleich mit Todesbescheinigungen und Daten der Einwohnermeldeämter durch die Landeskrebsregister gewonnen werden und dem ZfKD als Grundlage für Aussagen zum Überleben und zur Prävalenz bösartiger Neubildungen dienen [4].

Der Datensatz beinhaltet den wesentlichen Teil der beim ZfKD verfügbaren Variablen (siehe Anhang A). Die Angaben zur Art der Primärtherapie (z. B. Chemotherapie – ja / nein) wurden nicht angefordert, weil diese laut ZfKD nur sehr eingeschränkt vorlagen bzw. nur für einige Register ansatzweise vollzählig waren.

4.3 Inzidenz- und Prävalenzermittlung

Die Ermittlung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz sollte sich im vorliegenden Projekt möglichst an den Methoden des ZfKD orientieren. Im vorliegenden Arbeitspapier sind die beiden Maßzahlen dementsprechend – sofern nicht anders angegeben – wie folgt definiert:

- Inzidenz: Anzahl der Personen, bei denen innerhalb eines Kalenderjahres die betrachtete Krebserkrankung neu aufgetreten ist
- 5-Jahres-Prävalenz: Anzahl der an einem Stichtag (31.12. des jeweiligen Betrachtungsjahres) noch lebenden Personen, die innerhalb der letzten 5 Jahre neu erkrankt sind

Im Folgenden wird zunächst die Inzidenz- und Prävalenzermittlung gemäß den Methoden des ZfKD und anschließend die adaptierte Vorgehensweise im vorliegenden Projekt beschrieben.

4.3.1 Vorgehen des ZfKD

Die Methoden des ZfKD zur Ermittlung von Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz sind in der Literatur eingehend beschrieben [5,6].

Das ZfKD schätzt die bundesweite Inzidenz von Krebserkrankungen auf Basis der Schätzung der auf die Landeskrebsregister bezogenen Vollzähligkeit der Neuerkrankungsfälle in der betreffenden Region [5,6]. Die Vollzähligkeitsschätzung beruht auf dem Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz (M/I-Index) einer als vollzählig angenommenen Referenzregion. Bei der

Ermittlung des M/I-Index finden Fälle bösartiger Neubildungen, die nur über Todesbescheinigungen identifiziert wurden (Death Certificate Only [DCO]), keine Berücksichtigung. Mithilfe des M/I-Index der Referenzregion und der jeweiligen regionalen Mortalität lassen sich so Erwartungswerte für die Inzidenz bösartiger Neubildungen in den Regionen der Landeskrebsregister ermitteln. Der Erfassungsgrad der Register ergibt sich grundsätzlich aus dem Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Fallzahlen, die mittels log-linearer Modelle geglättet wurden. Mit Ausnahme von 2 Erkrankungen wird bei einem Erfassungsgrad von $\geq 90\%$ von einem vollzähligen Register ausgegangen (Schilddrüsenkrebs $\geq 70\%$, malignes Melanom $\geq 80\%$). Für die bundesweite Inzidenzschätzung werden in Abhängigkeit vom Erfassungsgrad und von der Dauer, die das jeweilige Register besteht, die folgenden Fallzahlen zusammengezählt:

- vollzählige Register: beobachtete Fallzahl (inklusive DCO-Fälle)
- vollzählige Register (erste 5 Erfassungsjahre): beobachtete Fallzahl (ohne DCO-Fälle) und DCO-Anteil der Referenzregion
- nicht vollzählige Register: erwartete Fallzahl aus der Vollzähligkeitsschätzung und DCO-Anteil der Referenzregion

Auf diese Weise wird in der Inzidenzschätzung des ZfKD dem Umstand Rechnung getragen, dass in manchen Regionen noch ein geringerer Erfassungsgrad vorliegt [5,6].

Für die Berechnung der Prävalenz bezieht das ZfKD zusätzlich das jeweilige Überleben aus einer Referenzregion ein, die auf Basis anderer Kriterien als bei der Vollzähligkeitsschätzung gebildet wird [5,6]. Auf Grundlage der geschätzten bundesweiten Inzidenz und des jeweiligen Überlebens wendet das ZfKD die Methode nach Pisani an, aus der eine partielle Prävalenz resultiert [7]. So lässt sich für einen Zeitraum von 5 Diagnosejahren eine 5-Jahres-Prävalenz ermitteln, die der Definition in Abschnitt 4.3 entspricht. Details zur Berechnung der partiellen Prävalenz sind den Publikationen Pisani et al. 2002 und Kraywinkel et al. 2014 zu entnehmen [5,7].

4.3.2 Vorgehen auf Basis des Scientific Use Files

4.3.2.1 Erfasste Fallzahlen

Ein wesentlicher Teil des vorliegenden Generalauftragsprojekts lag darin zu prüfen, inwiefern die zusätzlich verfügbaren, aber öffentlich nicht zugänglichen Daten des Scientific Use Files eine Untersuchung von Merkmalen (z. B. T-Stadium) erlauben, welche die Zielpopulation charakterisieren. Dies sollte auf Basis der zuvor ermittelten Fallzahl der Inzidenz bzw. 5-Jahres-Prävalenz stattfinden. Allerdings ist es nicht möglich, die relative Häufigkeit bestimmter Merkmalsausprägungen (z. B. T1) auf Grundlage einer Anzahl zu ermitteln, die mithilfe einer teilweisen Korrektur der erfassten Fälle geschätzt wurde. Aus diesem Grund wurden für diese Auswertungen die Inzidenz bzw. 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt, die sich durch einfaches Zählen der erfassten Fälle des Scientific Use Files ergeben. Das bedeutet, dass für die Bestimmung der Inzidenz die Neuerkrankungen des jeweiligen Diagnosejahres bundesweit

summiert wurden. Für die 5-Jahres-Prävalenz wurden zunächst die bundesweiten Neuerkrankungen innerhalb von 5 Jahren summiert und anschließend die davon in diesem Zeitraum Verstorbenen abgezogen.

In der Publikation Kraywinkel et al. 2014 [5] zu den Methoden des ZfKD wird auf die Möglichkeit der „Auszählung“ einer 5-Jahres-Prävalenz ebenfalls hingewiesen – allerdings mit ausschließlichem Bezug auf vollzählige Register mit ausreichend langen Zeitreihen. Im Hinblick auf die Krebsregistrierung in Deutschland ist jedoch aktuell noch von einer Untererfassung auszugehen. Gemäß dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ [6] geht das ZfKD davon aus, dass im Jahr 2014 bundesweit ca. 93 % der für Krebs insgesamt geschätzten Neuerkrankungen auch tatsächlich in den Registern erfasst wurden.

Für die in den Registern erfassten Fälle ließ sich das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. zum Stichtag der 5-Jahres-Prävalenz auf Grundlage der vorliegenden imputierten Angaben zum Diagnose- und Geburtsdatum ermitteln. Die Datumsangaben lagen insofern imputiert vor, als zwar der Monat und das Jahr, aber nicht der genaue Tag bekannt waren (jeweils Annahme des 15. Tages des Monats).

In der vorliegenden Auswertung der Daten des Scientific Use Files wurden bei der gezählten Inzidenz auch die DCO-Fälle mitgezählt. In der gezählten 5-Jahres-Prävalenz treten die DCO-Fälle definitionsgemäß jedoch nicht in Erscheinung, da bei diesen Fällen das Diagnosedatum dem Sterbedatum entspricht und sich die 5-Jahres-Prävalenz nur auf Überlebende zu einem bestimmten Zeitpunkt bezieht.

4.3.2.2 Geschätzte Fallzahlen

Zwar bieten die gezählte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz eine Grundlage zur Ermittlung der relativen Häufigkeit bestimmter Merkmalsausprägungen und spiegeln die aktuelle Datenlage direkt wider. Allerdings ist aufgrund der zuvor beschriebenen Untererfassung in der Krebsregistrierung der Länder davon auszugehen, dass die erfasste Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz als Unterschätzung anzusehen sind. Die Unterschätzung der 5-Jahres-Prävalenz dürfte dabei deutlicher ausfallen, da definitionsgemäß keine DCO-Fälle enthalten sind.

Aus diesen Gründen wurden die charakterisierenden Merkmale der Zielpopulation zwar anhand der erfassten Fallzahl untersucht. Zusätzlich wurde aber auch eine vereinfachte Schätzung von Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in Anlehnung an das Vorgehen des ZfKD vorgenommen. Dies schloss eine Korrektur der Untererfassung der Inzidenz, eine Ermittlung des Überlebens und eine Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz mithilfe der Methode nach Pisani ein.

Ausgleich der Untererfassung der Inzidenz

Zum Ausgleich der Untererfassung der Inzidenz wurde auf die Vorarbeit des ZfKD zurückgegriffen. Das Vorgehen des ZfKD zur Inzidenzschätzung ließ sich im vorliegenden Projekt nicht unverändert anwenden, da z. B. die dafür benötigten Daten zur regionalen Mortalität aus der Todesursachenstatistik nicht vorlagen.

Im vorliegenden Projekt war für die 3 betrachteten Diagnosen die Fallzahl der Erwachsenen von Interesse (siehe Abschnitte 4.4.1, 4.4.2 und 4.4.3). Zur Vereinfachung konzentrierte sich die Ermittlung der geschätzten Fallzahlen auf diese Gruppe und es wurde keine weitere Differenzierung der Fallzahl nach Altersgruppen vorgenommen. Es fand eine Korrektur der Inzidenz ausschließlich für die im Alter von ≥ 18 Jahren diagnostizierten Patientinnen und Patienten statt.

Dazu wurde – differenziert nach Geschlecht und Diagnosejahren – die vom ZfKD ausgewiesene Fallzahl der Inzidenz über alle Altersgruppen (Datenstand 29.11.2017 [8]) mit dem Anteil der erkrankten Personen multipliziert, die von der erfassten Fallzahl des Scientific Use Files bei Diagnose ein Alter von ≥ 18 Jahren aufwiesen. Dies schien ein geeignetes Vorgehen zu sein, da die Altersverteilung der Fallzahl zu den erfassten Neuerkrankungsfällen gemäß Scientific Use File mit der offiziellen Schätzung des ZfKD im Zeitraum von 2009 bis 2014 hinsichtlich der dort verfügbaren Altersgruppen gut übereinstimmte.

Die auf diese Weise geschätzte Fallzahl der Inzidenz mit Diagnosealter ≥ 18 Jahre diente als Grundlage, um in Verbindung mit dem entsprechenden Überleben eine 5-Jahres-Prävalenz nach der Pisani-Methode [5,7] zu schätzen.

Ermittlung des Überlebens

Für das benötigte Überleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose fand die Referenzregion Berücksichtigung, die das ZfKD im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ für das Überleben heranzieht [6]. Diese schließt die Krebsregister der Bundesländer Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen und Sachsen ein. Die Daten des Regierungsbezirks Münster gingen nicht ein, da die vorliegenden Daten des Scientific Use Files aus Nordrhein-Westfalen gemäß Antrag nicht weiter nach Regionen differenziert waren. DCO-Fälle wurden für die Ermittlung des Überlebens ausgeschlossen. Dies ist gemäß Kraywinkel et al. 2014 in Überlebenszeitanalysen auf Grundlage der hier verfügbaren Daten üblich, geht jedoch mit einer möglichen Überschätzung des Überlebens einher [5].

Für die Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz mittels der Methode nach Pisani wurden verschiedene Kaplan-Meier-Schätzer aus den betrachteten 5 Diagnosejahren benötigt [7]. Zur Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2013 waren

- das 0,5-Jahres-Überleben der im Jahr 2013 neu Erkrankten,
- das 1,5-Jahres-Überleben der im Jahr 2012 neu Erkrankten,
- das 2,5-Jahres-Überleben der im Jahr 2011 neu Erkrankten,
- das 3,5-Jahres-Überleben der im Jahr 2010 neu Erkrankten und
- das 4,5-Jahres-Überleben der im Jahr 2009 neu Erkrankten zu bestimmen.

Da sich die Ermittlung der geschätzten Fallzahlen auf die Gruppe der Erwachsenen konzentrierte, wurden Kaplan-Meier-Schätzer des Überlebens für Personen ermittelt, die bei

Diagnose ein Alter von ≥ 18 Jahren aufwies. Die Berechnung basierte auf den imputierten Angaben zum jeweiligen Diagnose- und Sterbedatum.

Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz

Mithilfe der Pisani-Methode [5,7] erfolgte die Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz der Erwachsenen auf Grundlage der Inzidenz und Kaplan-Meier-Schätzer, die zuvor für die verschiedenen Diagnosejahre und für Personen mit Diagnosealter ≥ 18 Jahre geschätzt wurden. Dies schien ein sinnvolles vereinfachtes Vorgehen zur Schätzung einer gesamten Fallzahl mit den Erkrankungen Lungenkarzinom und Melanom in dieser Altersgruppe zu sein. Die sehr geringe Zahl diagnostizierter Kinder und Jugendlicher mit diesen Erkrankungen erlaubte keine ausreichend sichere Ermittlung des spezifischen Überlebens nach weiter untergliederten Altersgruppen. Somit wurden Fälle mit Diagnosealter von ≤ 17 Jahren vernachlässigt. Beim Lungenkarzinom und beim Melanom war jedoch davon auszugehen, dass dies nur eine äußerst geringe Anzahl betrifft.

Bei der Erkrankung ALL machen Kinder und Jugendliche hingegen einen großen Teil der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten aus. Die Ermittlung des spezifischen Überlebens wäre für manche Altersgruppen mit großer Unsicherheit behaftet – aufgrund teilweise sehr geringer Fallzahlen in der Referenzregion. Aus diesem Grund wurde keine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz der ALL ermittelt und lediglich die mithilfe der erfassten Fälle des Scientific Use Files gezählte 5-Jahres-Prävalenz ausgewiesen – auch wenn diese vermutlich unterschätzt ist. Zum aktuellen Stand bietet auch die Datenbank des ZfKD nicht die Möglichkeit der Abfrage einer gemäß der Pisani-Methode geschätzten 5-Jahres-Prävalenz der ALL [8].

4.3.2.3 Betrachtete Diagnosejahre

Im vorliegenden Arbeitspapier ist für die berücksichtigten Erkrankungen jeweils die Inzidenz für die Jahre 2009 bis 2014 dargestellt. Die 5-Jahres-Prävalenz ist jeweils für 2013 (d. h. den Stichtag 31.12.2013) ausgewiesen. Dies liegt darin begründet, dass zum zugrunde liegenden Datenstand für 2 Register noch keine oder nur eine sehr geringe Anzahl von Sterbefällen für das Jahr 2014 vorlag.

4.4 Indikationsspezifische Auswertungen

Wie zuvor bereits erwähnt, fand jeweils ein Abgleich mit den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus 1 bereits bewerteten Dossier zu den betrachteten Erkrankungen statt. Die Auswahl der Dossiers zielte darauf ab, die Untersuchung verschiedener Merkmale mit den Daten zu ermöglichen. Ein weiteres Kriterium war, dass detaillierte Angaben mit Bezug zur Tumorerkrankung – insbesondere zur Histologie (ICD-O) und zu den TNM-Angaben – für die Berechnung der Patientenzahl benötigt werden, die über den Scientific Use File verfügbar sind.

Nachfolgend sind die im Abgleich mit den Dossiers vorgenommenen Auswertungen für die verschiedenen Indikationen beschrieben.

4.4.1 Lungenkarzinom

Basierend auf dem Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie im bereits bewerteten Dossier zum Arzneimittel Nivolumab aus dem Jahr 2016 (Projektnummer A16-25) [9,10] ergaben sich verschiedene Merkmale, die mithilfe der Daten des Scientific Use Files untersucht wurden.

Die folgende Abbildung 1 stellt die schrittweise Ermittlung der Patientenzahl auf Grundlage der Definition der GKV-Zielpopulation dar.

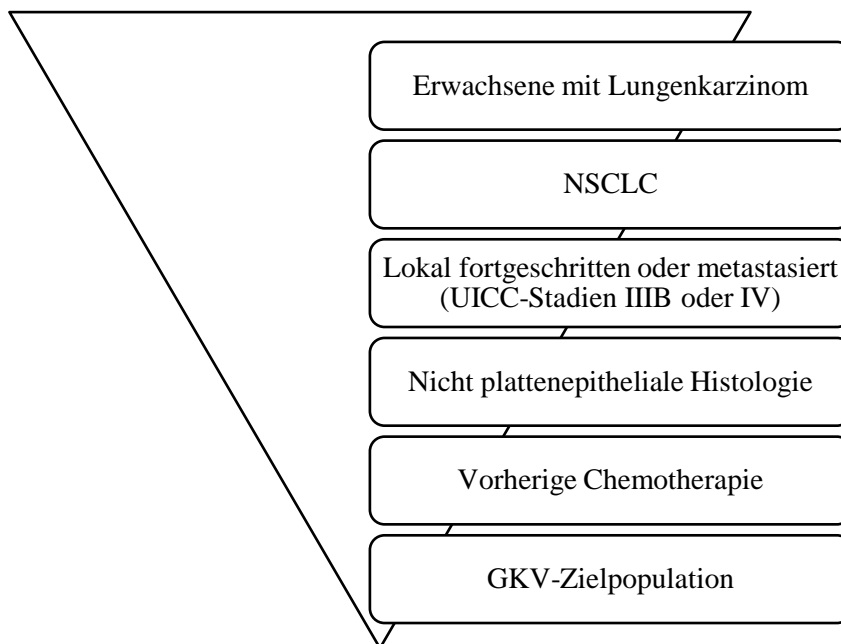


Abbildung 1: Schritte zur Ermittlung der Patientenzahl mit der betrachteten Indikation im Erkrankungsgebiet Lungenkrebs

4.4.1.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Zunächst fand eine Ermittlung von Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms bei Erwachsenen für die verfügbaren Kalenderjahre nach Alter und Geschlecht statt.

4.4.1.2 Anteil mit NSCLC

Zur Abgrenzung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) und Bestimmung des Anteils bezogen auf Erwachsene mit Lungenkarzinomen wurden die Morphologiecodes nach ICD-O herangezogen.

Für die Anteilsberechnung wurden die DCO-Fälle gesondert ausgewiesen, da diese hauptsächlich (ca. 94,0 %) unspezifische Morphologiecodes aufwiesen (z. B. Morphologiecode

8000/3 „Maligne Neoplasie“ oder 8010/3 „Karzinom ohne nähere Angabe“) – auch wenn unspezifische Angaben auch bedeuten können, dass sich die Histologie eines Tumors im Einzelfall nicht bestimmen ließ. Die Identifikation der DCO-Fälle war über die im Datensatz enthaltene Variable zur Diagnosesicherung möglich.

Da die Abgrenzung von NSCLC-Fällen auf Basis der Morphologiecodes mit Unsicherheit behaftet ist, wurden 2 verschiedene Vorgehensweisen angewendet, um dieser Unsicherheit zu begegnen.

- Zur Bestimmung einer Untergrenze des NSCLC-Anteils wurden in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis aus dem Jahr 2011 [11,12] NSCLC-Fälle über dafür typische Morphologiecodes definiert. Auf diese Weise erfolgte eine Identifikation der Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzelligen Karzinome, adenosquamösen Karzinome und anderer Typen (sarkomatoide Karzinome, Karzinoide und Karzinome vom Speicheldrüsentyp). Fälle mit dem Code 8046/3 („nicht kleinzelliges Karzinom“) – der in der Praxis für Situationen vorgesehen ist, in denen keine präzisere Einteilung möglich ist (z. B. Vorliegen sehr kleiner Biopsien) [13] – fanden zusätzlich als NSCLC-Fälle ohne nähere Angaben Berücksichtigung. Fälle mit kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC, Morphologiecodes 8041/3 bis 8045/3) wurden dabei ebenfalls von den Fällen abgegrenzt, die sich keiner der genannten Gruppen auf Basis der herangezogenen Morphologiecodes zuordnen ließen („nicht zugeordnet“).
- Zur Ermittlung einer Obergrenze des NSCLC-Anteils wurden hingegen sämtliche Lungenkarzinome als NSCLC angesehen, die keinen der zuvor genannten für SCLC vorgesehenen Morphologiecodes aufwiesen. Dies erfolgte in Anlehnung an das in Auswertungen des Tumorregisters München beschriebene Vorgehen zur Definition des Kollektivs mit NSCLC [14].

Der Unterschied zwischen den beiden Vorgehensweisen besteht demnach in der Zuordnung der Fälle, die weder einen der SCLC-Codes noch einen der in Anlehnung an die Publikationen von Petersen und Travis [11,12] ausgewählten NSCLC-Codes aufwiesen. Die folgende Tabelle 1 veranschaulicht die Einteilung in histologische Gruppen gemäß den beiden beschriebenen Vorgehensweisen.

Tabelle 1: Histologische Einteilung der Fälle mit Lungenkarzinom

Definition des NSCLC-Kollektivs über ausgewählte Morphologiecodes (Untergrenze der NSCLC-Fallzahl)	Definition des NSCLC-Kollektivs über Abgrenzung vom SCLC-Kollektiv (Obergrenze der NSCLC-Fallzahl)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SCLC^a ▪ NSCLC^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ Adenokarzinome ▫ Plattenepithelkarzinome ▫ großzellige Karzinome ▫ adenosquamöse Karzinome ▫ andere NSCLC-Typen^c ▫ NSCLC ohne nähere Angaben^d ▪ nicht zugeordnet (andere Morphologiecodes)^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SCLC^a ▪ NSCLC^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ Adenokarzinome ▫ Plattenepithelkarzinome ▫ großzellige Karzinome ▫ adenosquamöse Karzinome ▫ andere NSCLC-Typen^c ▫ NSCLC ohne nähere Angaben^d ▪ andere Morphologiecodes^e
<p>a: morphologische Codes 8041/3 bis 8045/3 b: Auswahl der morphologischen Codes der NSCLC-Typen in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis [11,12] c: sarkomatoide Karzinome, Karzinoide und Karzinome vom Speicheldrüsentyp d: unspezifischer Morphologiecode 8046/3 e: Fälle, die weder einen der SCLC-Codes noch einen der in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis [11,12] ausgewählten NSCLC-Codes aufwiesen NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom</p>	

Die weiteren folgenden Anteilsberechnungen wurden jeweils bezogen auf das Kollektiv durchgeführt, das sich gemäß den beiden beschriebenen Vorgehensweisen (Unter- und Obergrenze) für NSCLC ergab.

4.4.1.3 Anteil mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Anschließend erfolgte für die Erwachsenen mit NSCLC eine Zuordnung zu den Stadien gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), die z. B. der Leitlinie (Stand: April 2017) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zu entnehmen ist [15]. Dazu wurde auf die TNM-Angaben zurückgegriffen. Es wurde die Klassifikation UICC7 und nicht die aktuellere UICC8 herangezogen, da die TNM-Angaben in den vorliegenden Daten zum einen beim deutlich größten Teil der Fälle gemäß der 7. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren vorlagen (ca. 84,2 % der neu erkrankten Erwachsenen mit NSCLC) und zum anderen keine gemäß der 8. Auflage vorzufinden waren. Fälle, deren TNM-Angaben laut vorliegendem Datensatz die 4., 5. oder 6. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren zugrunde lag (ca. 15,8 % der neu erkrankten Erwachsenen mit NSCLC), wurden für die Auswertung der UICC-Stadien nicht mit einbezogen.

Es fand eine möglichst genaue Zuordnung der Fallmeldungen zu den UICC-Stadien statt. Im Fall von nicht ausreichend differenzierten Angaben erfolgte eine Zuordnung

- zur Gruppe „IB / IIA“ bei Fällen mit N0, M0 und T2 (ohne vorliegende Differenzierung in T2a oder T2b) bzw.
- zur Gruppe „IIA / IIB“ bei Fällen mit N1, M0 und T2 (ohne vorliegende Differenzierung in T2a oder T2b).

Fälle mit unvollständigen Angaben wurden – falls möglich – ebenfalls zugeordnet, das heißt

- zu Stadium IIIB bei Fällen mit N3 und M0 und
- zu Stadium IV bei Fällen mit M1 / M1a / M1b.

Zusätzlich wurden die nicht zuordenbaren Fälle danach differenziert, ob keine Angabe zu TNM vorhanden war oder auf Basis der vorhandenen Angaben keine Zuordnung zu den UICC-Stadien möglich war.

Besonderes Interesse galt in diesem Schritt dem Anteil der Erwachsenen mit NSCLC im UICC-Stadium IIIB oder IV, da diese Stadien im Dossier zur Bewertung A16-25 zur Abgrenzung der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung herangezogen wurden [9,10].

4.4.1.4 Anteil mit nicht plattenepithelialer Histologie

Darüber hinaus wurde der Anteil einer nicht plattenepithelialen Histologie bezogen auf die Erwachsenen mit NSCLC untersucht, die sich bei Erstdiagnose im Stadium IIIB oder IV befanden. Grundlage dafür war die auf den Morphologiecodes basierende Zuordnung zu den wesentlichen für NSCLC relevanten histologischen Typen (siehe Tabelle 1).

Als nicht plattenepitheliale Karzinome wurden Adenokarzinome, großzellige Karzinome und andere NSCLC-Typen (z. B. sarkomatoide Karzinome) betrachtet. Adenosquamöse Karzinome, die eine Mischentität aus Adeno- und Plattenepithelkarzinom darstellen [12], wurden ebenfalls als nicht plattenepitheliale Karzinome angesehen, da diese in verschiedenen Quellen separat aufgelistet werden [11,12,16].

Auswertungen zu weiteren Merkmalen der Zielpopulation im Erkrankungsgebiet Lungenkarzinom fanden nicht statt. Die Frage nach dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie ließ sich nicht adressieren, da die Angaben zur Art der Primärtherapie aufgrund ihrer laut ZfKD noch sehr eingeschränkten Verfügbarkeit nicht beantragt wurden.

4.4.2 Malignes Melanom

Ausgehend vom Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl Erwachsener mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation aus dem bereits bewerteten Dossier zum Arzneimittel Dabrafenib aus dem Jahr 2015 (Projektnummer A15-39) [17,18]

ergaben sich verschiedene Merkmale, die mithilfe der Daten des Scientific Use Files analysiert wurden.

Die folgende Abbildung 2 zeigt die Schritte zur Berechnung der Patientenzahl basierend auf der Definition der GKV-Zielpopulation.

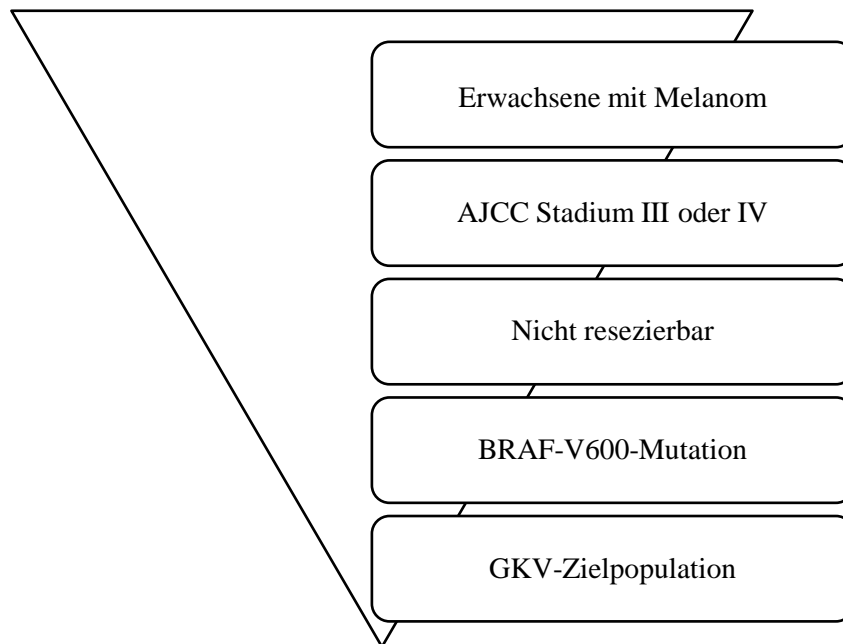


Abbildung 2: Schritte zur Ermittlung der Patientenzahl mit der betrachteten Indikation im Erkrankungsgebiet Melanom

4.4.2.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Ausgangspunkt war die Bestimmung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms für die verfügbaren Jahre nach Alter und Geschlecht. Im zugrunde liegenden Dossier [17,18] wurde zwar auch die Zahl der Sterbefälle innerhalb eines Jahres am malignen Melanom für die Ermittlung der Patientenzahl herangezogen. Diese Betrachtung war hier nicht möglich, weil nur die Fallmeldungen von 2009 bis 2014 vorlagen und sich somit nur die davon verstorbenen Personen quantifizieren ließen.

4.4.2.2 Anteil mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung

Die Grundlage für die Einschätzung zum Anteil nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankungen stellte im Dossier [17,18] eine Auswertung zu den Anteilswerten der Stadien dar. Laut der DGHO-Leitlinie und der deutschen S3-Leitlinie [19,20] erfolgt die Stadieneinteilung beim Melanom gemäß der 7. Auflage der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Um eine Zuordnung der Fallmeldungen des Scientific Use Files zu den AJCC-Stadien vorzunehmen, wurde in der vorliegenden Auswertung auf die TNM-

Angaben zurückgegriffen. Fälle, deren TNM-Angaben laut vorliegendem Datensatz die 4., 5. oder 6. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren zugrunde lag (ca. 16,5 % der neu erkrankten Erwachsenen), wurden für die Auswertung der AJCC-Stadien nicht mit einbezogen. Somit wurden nur Fälle mit Angaben gemäß der 7. Auflage herangezogen (ca. 83,5 % der neu erkrankten Erwachsenen).

Es fand eine möglichst genaue Zuordnung zu den AJCC-Stadien statt. Im Fall von nicht ausreichend differenzierten Angaben erfolgte eine Zuordnung:

- zur Gruppe „IA / IB“ bei Fällen mit N0, M0 und T1 (ohne vorliegende Differenzierung in T1a oder T1b),
- zur Gruppe „IB / IIA“ bei Fällen mit N0, M0, und T2 (ohne vorliegende Differenzierung in T2a oder T2b),
- zur Gruppe „IIA / IIB“ bei Fällen mit N0, M0 und T3 (ohne vorliegende Differenzierung in T3a oder T3b) und
- zur Gruppe „IIB / IIC“ bei Fällen mit N0, M0 und T4 (ohne vorliegende Differenzierung in T4a oder T4b).

Fälle mit unvollständigen Angaben wurden – falls möglich – ebenfalls zugeordnet, das heißt:

- zur Gruppe „IIIA / IIIB / IIIC“ bei Fällen mit N1 / N2 und M0,
- zu Stadium IIIC bei Fällen mit N3 und M0 und
- zu Stadium IV bei Fällen mit M1.

Die nicht zugeordneten Fälle wurden danach differenziert, ob keine Angabe zu TNM vorhanden war oder auf Basis der vorhandenen Angaben keine Zuordnung zu den AJCC-Stadien möglich war.

DCO-Fälle wurden in der Auswertung separat ausgewiesen. Der Grund dafür war, dass diese wesentlich häufiger von fehlenden Angaben betroffen waren (jeweils > 80 % fehlende Angaben in den einzelnen TNM-Kategorien).

Primär war der Anteil der Patientinnen und Patienten in Stadium III oder IV von Interesse, da im zugrunde liegenden Dossier [17,18] die Patientengruppe mit nicht resezierbaren fortgeschrittenen Tumoren ausgehend von diesem Stadium bestimmt wurde.

Über die Stadienverteilung hinaus wurden keine weiteren Merkmale der Melanom-Patientinnen und Patienten untersucht, da auf Basis der vorliegenden Daten die Häufigkeit nicht resezierbarer Melanome in den verschiedenen Stadien nicht erschlossen werden konnte. Angaben zum Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation lagen ebenfalls nicht vor.

4.4.3 ALL

Die untersuchten Merkmale zur 3. berücksichtigten Erkrankung ALL ergaben sich aus dem Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL im bereits bewerteten Dossier zum Arzneimittel Blinatumomab aus dem Jahr 2015 (Projektnummer G15-15) [21,22].

Die folgende Abbildung 3 beinhaltet die Schritte zur Ermittlung der Patientenzahl auf Grundlage der Definition der GKV-Zielpopulation.

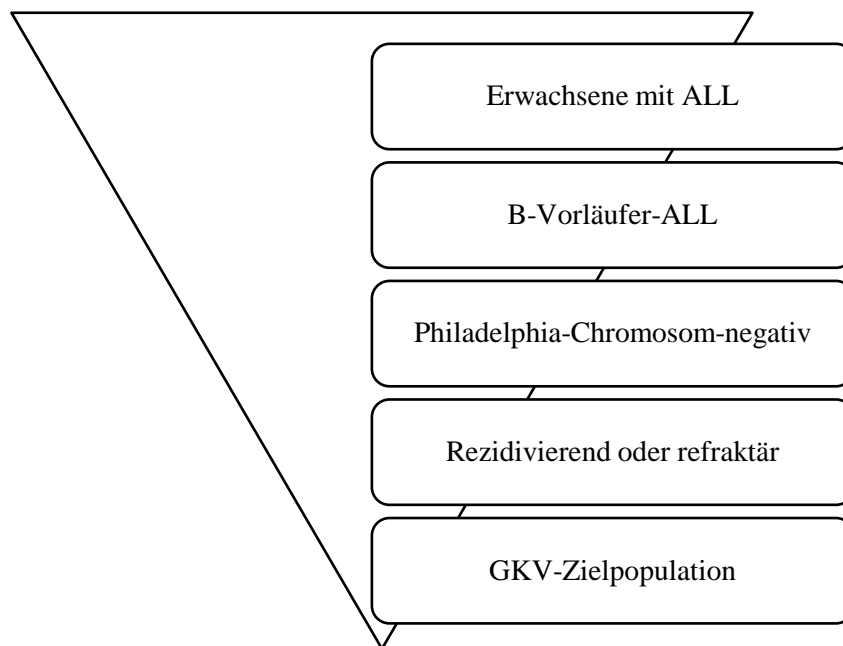


Abbildung 3: Schritte zur Ermittlung der Patientenzahl mit der betrachteten Indikation im Erkrankungsgebiet ALL

4.4.3.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Es erfolgte primär eine Auswertung zur Inzidenz der Erwachsenen mit ALL nach Alter und Geschlecht für die verfügbaren Jahre. Zusätzlich wurde eine gezählte 5-Jahres-Prävalenz (keine Schätzung, siehe Abschnitt 4.3.2) bestimmt, um die vom pU im Dossier getroffene Annahme zu überprüfen, dass die ALL-Inzidenz näherungsweise der Prävalenz entspricht [21,22].

4.4.3.2 Anteil der Leukämien mit lymphatischen B-Zellreihen

Zur Gewinnung von Informationen zur relativen Häufigkeit der Leukämien mit lymphatischen B-Zellreihen bei den erfassten Erwachsenen mit ALL standen 2 verschiedene Variablen zur Verfügung:

- Zelltyp
- Morphologiecodes gemäß der ICD-O

Die Variable Zelltyp beinhaltet eine speziell für den B-Zelltyp vorgesehene Merkmalsausprägung. Der Morphologiecode 9836/3 bezieht sich ebenfalls auf den B-Zelltyp der ALL, während für den T-Zelltyp der Code 9837/3 vorhanden ist.

DCO-Fälle wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Dies lag darin begründet, dass hinsichtlich des Zelltyps ca. 97,0 % dieser Fälle keine Angabe aufwiesen und hinsichtlich der Morphologiecodes bei ca. 96,0 % dieser Fälle der unspezifische Code 9835/3 („Vorläuferzell-lymphoblastische Leukämie ohne nähere Angabe“) vorlag.

Da sich bei separater Betrachtung der beiden Variablen für die auszuwertenden Fälle ein sehr hoher Anteil fehlender bzw. unspezifischer Angaben zeigte (Morphologiecodes: ca. 47,2 % mit Code 9835/3, Zelltyp: ca. 73,8 % keine Angabe), wurden beide Variablen zur Einteilung der Fälle zu den verschiedenen Zelllinien genutzt. Fälle mit widersprüchlichen Angaben (z. B. Zelltyp deutet auf B-Zelllinie und Morphologiecode auf T-Zelllinie) wurden zu den Fällen mit unbekannter Zelllinie zugeordnet.

Es erfolgten für die ALL keine Auswertungen zu weiteren Merkmalen, da zum einen in den vorliegenden Daten keine Kennzeichnung der Philadelphia-Chromosom-negativen ALL gegeben war. Zum anderen handelte es sich bei den gelieferten Daten lediglich um die Fallmeldungen bei Erstdiagnose, sodass ein Anteil mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nicht zu bestimmen war.

5 Ergebnisse

5.1 Scientific Use File

Die vom ZfKD zur Verfügung gestellten Daten beinhalteten bundesweit, erkrankungs- und altersübergreifend 429 015 erfasste Fälle für die 3 Diagnosen, die zwischen 2009 und 2014 registriert (erstdiagnostiziert) wurden.

Für 254 525 der insgesamt enthaltenen Fallmeldungen war zum betrachteten Datenstand zu entnehmen, dass die jeweilige Person verstorben ist. Bei 109 der Verstorbenen wies der Datensatz keine Information zum Sterbedatum auf.

5.2 Lungenkarzinom

Die detaillierten Auswertungen zum Lungenkarzinom sind Anhang B zu entnehmen. Sie beinhalten Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms sowie differenzierte Darstellungen der erfassten Fallmeldungen nach bestimmten histologischen Gruppen und nach UICC-Stadien bei Diagnose.

5.2.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Erfasste Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013 (Anzahl der Erwachsenen)

Gemäß der ICD-Kodierung C33/C34 beinhalteten die vorliegenden Daten 303 976 Fälle mit Lungenkarzinom (ca. 34,0 % weiblich), die in den Jahren 2009 bis 2014 erstdiagnostiziert wurden. Davon waren 303 912 Personen bei Diagnose ≥ 18 Jahre alt (nahezu 100 %). Die jährliche Inzidenz der Erwachsenen mit Lungenkarzinom lag in den betrachteten Diagnosejahren zwischen 49 045 und 52 228 Patientinnen und Patienten (Erwachsene im aktuellsten Betrachtungsjahr 2014: 50 749).

Unter Einbezug der Sterbedaten ließ sich auf Grundlage der erfassten Fälle eine 5-Jahres-Prävalenz 2013 von 76 477 Personen ermitteln (ca. 37,7 % weiblich). Am Stichtag 31.12.2013 waren davon 76 456 in einem Alter von ≥ 18 Jahren (nahezu 100 %).

Zwar spiegeln diese Angaben die vorliegende Datenlage des Scientific Use Files direkt wider. Aufgrund der bestehenden Untererfassung in der Krebsregistrierung der Bundesländer (siehe Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2) sind die Angaben jedoch als Unterschätzung anzusehen.

Geschätzte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013

Durch den Ausgleich der Untererfassung der Krebsregistrierung basierend auf den offiziellen Angaben des ZfKD wurde eine höhere jährliche Inzidenz zwischen 53 085 und 54 499 Patientinnen und Patienten mit Diagnosealter von ≥ 18 Jahren im Zeitraum von 2009 bis 2014 ermittelt. Die Schätzung für das aktuellste Betrachtungsjahr 2014 betrug 53 829.

Auf Grundlage der geschlechtsspezifischen Fallzahlen dieser korrigierten Inzidenz und der Angaben zum Überleben von Personen in einem Alter von ≥ 18 Jahren bei Diagnose ergab sich

unter Anwendung der Pisani-Methode eine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz 2013 von 81 020 Erwachsenen mit Lungenkarzinom (ca. 38,3 % weiblich).

Angaben im Dossier zu A16-25

Im Dossier zu A16-25 [9,10] zog der pU die Prognose des ZfKD zur Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2016 heran, die zum damaligen Stand über alle Altersgruppen eine Anzahl von 55 300 Patientinnen und Patienten umfasste. Außerdem prognostizierte der pU – auf Basis von Angaben des ZfKD für alle Altersgruppen – unter Annahme eines linearen Anstiegs eine 5-Jahres-Prävalenz 2016 von 81 162 Personen.

Somit liegen die vom pU zugrunde gelegten Angaben der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz in einer ähnlichen Größenordnung wie die hier ermittelte Obergrenze für Erwachsene – auch wenn die Vergleichbarkeit stark eingeschränkt ist, da es sich bei den Werten des pU um zu einem früheren Zeitpunkt für das Jahr 2016 prognostizierte Angaben handelt. Eine Prognose der Fallzahl über die in den betrachteten Daten enthaltenen Diagnosejahre hinaus war im vorliegenden Projekt nicht vorgesehen.

5.2.2 Anteil mit NSCLC

Die folgenden indikationsspezifischen Auswertungen basierten auf den erfassten Fallzahlen des Scientific Use Files.

Von den Fallmeldungen mit erstdiagnostiziertem Lungenkarzinom in den Jahren 2009 bis 2014 und mit Diagnosealter von ≥ 18 Jahren ($n = 303\,912$) waren ca. 13,9 % DCO-Fälle.

Unter den neu erkrankten Erwachsenen (Nicht-DCO-Fälle, $n = 261\,707$) ergab sich auf Grundlage der beiden beschriebenen Vorgehensweisen zur Definition des NSCLC-Kollektivs ein Anteil von ca. 73,6 % bis ca. 83,6 % mit NSCLC.

Definitionsgemäß sollten DCO-Fälle, wie zuvor erwähnt (siehe Abschnitt 4.3.2), in der erfassten 5-Jahres-Prävalenz nicht in Erscheinung treten. Mit Bezug auf den Stichtag 31.12.2013 gab es jedoch in den Daten innerhalb des vorherigen 5-Jahres-Zeitraums Fallmeldungen, die zwar als DCO-Fall gekennzeichnet waren, für die jedoch das Sterbedatum nicht dem Diagnosedatum entsprach oder keines angegeben war. Deren Anzahl war jedoch vernachlässigbar gering ($n = 38$) und die entsprechenden Fälle wurden daher nicht ausgeschlossen.

Für die zur 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2013 zählenden Personen mit Lungenkarzinom, die zum Stichtag 31.12.2013 ein Alter von ≥ 18 Jahren aufwiesen ($n = 76\,456$), wurde der Anteil mit NSCLC untersucht. Auch wenn für die Prävalenz der 31.12.2013 als Stichtag gewählt wurde, bezieht sich die Zuordnung zu NSCLC auf die vorliegenden Angaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Fallmeldung). Im Gegensatz zur Ermittlung nur auf Basis der Neuerkrankungen fanden jedoch zusätzlich Angaben zu den Verstorbenen Berücksichtigung.

Es ergab sich für den NSCLC-Anteil der 5-Jahres-Prävalenz 2013 eine – im Vergleich zur Inzidenz – etwas höhere Spanne von ca. 80,8 % bis ca. 88,4 %.

Angaben im Dossier zu A16-25

Im Dossier zu A16-25 [9,10] wurde auf Basis von 2 Analysen klinischer Krebsregister davon ausgegangen, dass NSCLC einen Anteil von 81,3 % (Mittelwert der Angaben 82,0 % und 80,6 %) an allen Lungenkarzinomen ausmacht. Der Wert wurde sowohl auf die Inzidenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz übertragen.

Dies liegt im oberen Bereich der hier für die Fälle der Inzidenz von 2009 bis 2014 ermittelten Anteilsspanne und im unteren Bereich der Spanne, die sich auf Grundlage der zur 5-Jahres-Prävalenz 2013 zählenden Personen ergab.

5.2.3 Anteil mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Auswertung auf Basis der Untergrenze der Fallzahl des NSCLC-Kollektivs

Von den auf Basis typischer Morphologiecodes identifizierten Fällen mit NSCLC, die von 2009 bis 2014 im Alter von ≥ 18 Jahren neu erkrankt sind ($n = 192\,493$), wurden für die Auswertung der UICC-Diagnosestadien 162 045 Fälle berücksichtigt, bei denen laut Datensatz die 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren zugrunde gelegt wurde. Davon war bei ca. 17,9 % keine TNM-Angabe vorhanden und bei ca. 14,8 % auf Grundlage der vorliegenden Angaben keine Zuordnung zu einem UICC-Stadium möglich.

An den Fällen, die sich einem UICC-Stadium zuordnen ließen ($n = 109\,146$), betrug der primär zu bestimmende Anteil der Patientinnen und Patienten in Stadium IIIB oder IV ca. 59,9 % (IIIB: ca. 9,6 %, IV: ca. 50,4 %).

Ein Anteil der Stadien IIIB und IV im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz 2013 wurde nicht berechnet, da dieser ohne Angaben zu Rezidiven oder Spätmetastasen zwangsläufig unterschätzt wäre.

Auswertung auf Basis der Obergrenze der Fallzahl des NSCLC-Kollektivs

Bei Eingrenzung der NSCLC-Fälle über die Abgrenzung von den SCLC-Fällen und Betrachtung der von 2009 bis 2014 im Alter von ≥ 18 Jahren neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit NSCLC ($n = 218\,664$) ließ sich bei 183 534 Fallmeldungen feststellen, dass die 7. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren zugrunde gelegt wurde. In der Auswertung der UICC-Diagnosestadien war davon bei ca. 20,3 % keine TNM-Angabe vorhanden und bei ca. 15,0 % erlaubten die vorliegenden Angaben keine Zuordnung zu einem UICC-Stadium.

Unter den Fällen mit zugewiesenem UICC-Stadium ($n = 118\,731$) machten die Stadien IIIB und IV ca. 61,1 % aus (IIIB: ca. 9,3 %, IV: ca. 51,8 %).

Wie zuvor bereits erwähnt wurden aufgrund der zwangsläufigen Unterschätzung keine Anteile der Stadien IIIB und IV im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz berechnet.

Angaben im Dossier zu A16-25

Im zum Vergleich betrachteten Dossier zu A16-25 [9,10] zog der pU 2 Analysen von Krebsregisterdaten und 1 Kohortenstudie aus Deutschland heran. Auf ihrer Grundlage berechnete der pU für Patientinnen und Patienten mit NSCLC Anteilswerte von 50,2 % bis 59,1 % in Stadium IIIB oder IV. Insgesamt ging er – sowohl für die Inzidenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz – davon aus, dass sich 54,7 % in Stadium IIIB oder IV befinden (Mittelwert der beiden Angaben).

Die Anteilswerte für die UICC-Stadien IIIB und IV, die sich auf Basis der hier ermittelten Fallzahlen der Neuerkrankungen mit einem zugewiesenen UICC-Stadium ergaben, liegen in der Größenordnung der vom pU herangezogenen Werte.

Auf die bestehende Unsicherheit aufgrund der Fälle mit unbekanntem UICC-Stadium ist für die hier betrachteten Neuerkrankungen hinzuweisen.

5.2.4 Anteil mit nicht plattenepithelialer Histologie

Auswertung auf Basis der Untergrenze der Fallzahl des NSCLC-Kollektivs

Auf Grundlage der Untergrenze der Patientenzahl mit NSCLC und Alter ≥ 18 Jahre bei Diagnose ergab sich für den Zeitraum von 2009 bis 2014 eine Anzahl von 65 425 neu Erkrankten, die sich bei Diagnose in Stadium IIIB oder IV befanden. Davon ließen sich 17 013 Fälle den Plattenepithelkarzinomen zuordnen. Es lagen 5280 Fälle mit unspezifischer Histologie („NSCLC ohne nähere Angabe“) vor.

Unter Außerachtlassung der unspezifisch dokumentierten Neuerkrankungsfälle ließ sich an den restlichen Fällen (n = 60 145) ein Anteil von ca. 71,7 % mit nicht plattenepithelialer Histologie ermitteln.

Bei Berücksichtigung der unspezifischen Fälle ergab sich – in Abhängigkeit davon, ob diese zusätzlichen Fälle den plattenepithelialen oder den nicht plattenepithelialen Fällen zugerechnet werden – eine Spanne von ca. 65,9 % bis ca. 74,0 % mit nicht plattenepithelialer Histologie.

Für die zur 5-Jahres-Prävalenz 2013 zählenden Fälle sind im vorliegenden Arbeitspapier keine Auswertungen zur Häufigkeit einer nicht plattenepithelialen Histologie dargestellt. Dies liegt darin begründet, dass die 5-Jahres-Prävalenz der Stadien IIIB und IV nicht berechnet wurde.

Auswertung auf Basis der Obergrenze der Fallzahl des NSCLC-Kollektivs

Ausgehend von der Obergrenze der Patientenzahl mit NSCLC und Alter ≥ 18 Jahre bei Diagnosestellung ergaben sich 72 544 neu Erkrankte im Zeitraum 2009 bis 2014, die das Diagnosestadium Stadium IIIB oder IV aufwiesen. Wie auch beim Vorgehen auf Basis der Untergrenze der Patientenzahl mit NSCLC ließen sich 17 013 Fälle den Plattenepithelkarzinomen zuordnen. Ebenso lagen 5280 Fälle mit unspezifischer Histologie („NSCLC ohne nähere Angabe“) vor. Zusätzlich gab es 7119 Fälle, die keinen der hier festgelegten für NSCLC typischen Morphologiecodes aufwiesen („andere Morphologiecodes“).

Unter Außerachtlassung der unspezifisch dokumentierten Neuerkrankungsfälle und der Gruppe „andere Morphologiecodes“ ließ sich an den restlichen Fällen (n = 60 145) ein Anteil von ca. 71,7 % mit nicht plattenepithelialer Histologie ermitteln.

Bei Berücksichtigung der unspezifischen Fälle und der Gruppe „andere Morphologiecodes“ ergab sich – in Abhängigkeit davon, ob diese zusätzlichen Fälle den plattenepithelialen oder den nicht plattenepithelialen Fällen zugerechnet werden – eine Spanne von ca. 59,5 % bis ca. 76,6 % mit nicht plattenepithelialer Histologie.

Wie zuvor erwähnt, sind im vorliegenden Arbeitspapier keine Auswertungsergebnisse dazu enthalten, wie häufig eine nicht plattenepitheliale Histologie bei Fällen der 5-Jahres-Prävalenz vorliegt.

Angaben im Dossier zu A16-25

Im Dossier zu A16-25 [9,10] zog der pU Daten einer Kohorte aus Deutschland mit erst-diagnostiziertem NSCLC in Stadium IIIB oder IV aus einer beauftragten nicht interventionellen Studie heran. Auf dieser Basis ging er davon aus, dass eine plattenepitheliale Histologie 63,1 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB oder IV betrifft. Der Anteilswert wurde vom pU sowohl auf die Inzidenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz übertragen.

Dieser Anteilswert liegt somit nahe an der jeweiligen Untergrenze der beiden hier mit Bezug auf die Neuerkrankungen ermittelten Anteilsspannen. Aufgrund der teilweise unklaren Zuordnung auf Basis der Morphologiecodes wurde hier jedoch eine Spanne angegeben.

5.3 Malignes Melanom

Die Ergebnistabellen zum Melanom sind in Anhang C zu finden. Sie umfassen Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Melanoms sowie eine Differenzierung der erfassten Fallmeldungen nach AJCC-Stadien bei Diagnose.

5.3.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Erfasste Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013

Nach ICD-Kodierung C43 schlossen die vorliegenden Daten 119 786 Fälle mit Melanom (ca. 49,3 % weiblich) ein, die in den Jahren 2009 bis 2014 registriert wurden. Davon waren 119 447 Personen zum Zeitpunkt der Diagnose \geq 18 Jahre alt (ca. 99,7 %). Jährlich ließ sich eine Inzidenz der Erwachsenen mit Melanom in den betrachteten Diagnosejahren zwischen 18 724 und 20 891 Patientinnen und Patienten ermitteln (Erwachsene im aktuellsten Betrachtungsjahr 2014: 19 940).

Unter Einbezug der Sterbedaten ergab sich basierend auf den erfassten Fällen eine 5-Jahres-Prävalenz 2013 von 89 259 Personen (ca. 50,5 % weiblich). Am Stichtag 31.12.2013 waren davon 89 095 in einem Alter von \geq 18 Jahren (ca. 99,8 %).

Diese Angaben spiegeln die vorliegende Datenlage direkt wider, stellen jedoch eine Unterschätzung dar, weil derzeit von einer Untererfassung in der Krebsregistrierung auszugehen ist (siehe Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2).

Geschätzte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013

Bei Berücksichtigung der offiziellen Angaben des ZfKD und einem darauf basierenden Ausgleich der Untererfassung ergab sich für den Zeitraum 2009 bis 2014 jährlich eine höhere geschätzte Inzidenz zwischen 20 683 und 22 065 Patientinnen und Patienten mit Diagnosealter von ≥ 18 Jahren. Für das aktuellste Betrachtungsjahr 2014 ergab sich eine Fallzahl von 21 185.

Unter Einbezug der geschlechtsspezifischen Fallzahlen dieser korrigierten Inzidenz und des in der Referenzregion ermittelten Überlebens von Personen in einem Alter von ≥ 18 Jahren bei Diagnose ließ sich eine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz 2013 von 96 086 Erwachsenen (ca. 50,9 % weiblich) ermitteln.

Angaben im Dossier zu A15-39

Im Dossier zur Bewertung A15-39 [17,18] ging der pU auf Basis von Daten des ZfKD, die sich auf das Jahr 2011 und alle Altersgruppen bezogen, von einer jährlichen Inzidenz von 20 348 Patientinnen und Patienten aus. Ebenfalls mit Bezug auf die Fallzahlschätzung des ZfKD über alle Altersgruppen gab der pU eine 5-Jahres-Prävalenz 2011 von 84 805 Patientinnen und Patienten an.

Die vom pU herangezogene Inzidenz liegt somit in der Größenordnung, die sich hier basierend auf den erfassten Fällen des Scientific Use Files ermitteln ließ. Wie die Korrektur der Untererfassung auf Basis der offiziellen Angaben allerdings zeigt, liegen die Schätzungen des ZfKD zum Datenstand vom 29.11.2017 höher. Für die 5-Jahres-Prävalenz ist festzuhalten, dass die vom pU herangezogene Schätzung für das Jahr 2011 geringer ist als der hier für das Jahr 2013 erfasste oder geschätzte Wert. Dies ist nicht ausschließlich auf verschiedene Betrachtungsjahre, sondern auch auf den aktuelleren Datenstand zurückzuführen. Mit Stand vom 29.11.2017 liegt die offizielle Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz 2011 vom ZfKD ebenfalls in einer anderen Größenordnung ($n = 90\,128$ [8]).

5.3.2 Anteil mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung

Für die folgenden indikationsspezifischen Auswertungen lagen die in den Daten des Scientific Use Files erfassten Fallzahlen zugrunde.

Von den betrachteten Fallmeldungen mit erstdiagnostiziertem Melanom in den Jahren 2009 bis 2014 und Diagnosealter von ≥ 18 Jahren ($n = 119\,447$) lag bei 99 795 laut Datensatz die 7. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren zugrunde. Davon waren ca. 1,6 % DCO-Fälle.

Somit fanden 98 226 von 2009 bis 2014 neu erkrankte Erwachsene (Nicht-DCO-Fälle) in der Auswertung der AJCC-Stadien Berücksichtigung. Davon war bei ca. 13,8 % keine TNM-Angabe vorhanden und bei ca. 35,3 % auf Grundlage der vorliegenden Angaben keine

Zuordnung zu einem AJCC-Stadium möglich. Aufgrund der äußerst geringen Fallzahl ($n < 10$) wurden Fallmeldungen bei vorliegendem Stadium 0 zu den nicht eingeteilten Fällen gerechnet.

Unter der verbleibenden Fallzahl mit zugeordnetem AJCC-Stadium ($n = 50\,053$) machten Patientinnen und Patienten mit Stadium III oder IV bei Diagnosestellung einen Anteil von ca. 13,4 % aus (IIIA / IIIB / IIIC: ca. 2,2 %, IIIA: ca. 1,6 %, IIIB: ca. 2,8 %, IIIC: ca. 2,0 %, IV: ca. 4,7 %).

Der Anteil der Stadien III und IV im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz 2013 wurde – aus den gleichen Gründen wie beim Lungenkarzinom (siehe Abschnitt 5.2.3) – nicht berechnet.

Angaben im Dossier zu A15-39

Im Dossier zu A15-39 [17,18], das hier zum Vergleich diente, nahm der pU für die Krankheitsstadien IIIA bis IV der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Melanom eine Anteilsspanne von 4,5 % bis 14,7 % (IIIA: 0,5 % bis 1,5 %, IIIB: 0,6 % bis 2,1 %, IIIC: 0,4 % bis 1,2 %, IV: 3,0 % bis 9,9 %) an.

Schon in der Dossierbewertung [17] wurde darauf hingewiesen, dass die Untergrenze der vom pU für Neuerkrankungen ausgewiesenen Anteilsspanne zu konservativ erschien. Der hier für die Neuerkrankungen mit zugewiesenem Diagnosestadium ermittelte Gesamtanteil liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Obergrenze des pU. Die Anteile in den einzelnen Stadien lassen sich schwierig vergleichen, da sich die Daten, die im damaligen Dossier zugrunde lagen, teilweise auf den Zeitraum vor der Einführung des Screenings auf Hautkrebs im Jahr 2008 stützten (Auswertungszeitraum: 1998 bis 2012) [18].

Es ist darauf hinzuweisen, dass die hohe Anzahl von Fällen mit unbekanntem AJCC-Stadium eine gewisse Unsicherheit der berechneten Anteile bedingt.

5.4 ALL

Die Auswertungen zur ALL lassen sich Anhang D entnehmen. Es finden sich dort Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der ALL sowie eine Differenzierung der Fallmeldungen nach der Zelllinie.

5.4.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Erfasste Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013

Gemäß der ICD-Kodierung C91.0 beinhalteten die vorliegenden Daten 5253 Fälle mit ALL (ca. 44,5 % weiblich), die in den Jahren 2009 bis 2014 erstdiagnostiziert wurden. Davon waren 2729 Personen bei Diagnose ≥ 18 Jahre alt (ca. 52,0 %). Jährlich lag die Inzidenz der Erwachsenen mit ALL in den Diagnosejahren 2009 bis 2014 zwischen 433 und 486 Patientinnen und Patienten, wobei sich der geringere Wert auf das aktuellste betrachtete Jahr 2014 bezieht.

Unter Berücksichtigung der Sterbedaten ließ sich auf Grundlage der erfassten Fälle eine 5-Jahres-Prävalenz 2013 von 3188 Patientinnen und Patienten (ca. 43,7 % weiblich) ermitteln. Am Stichtag 31.12.2013 wiesen davon 1299 ein Alter von ≥ 18 Jahren auf (ca. 40,8 %).

Zwar spiegeln diese Angaben die vorliegende Datenlage direkt wider. Jedoch könnte aufgrund der zurzeit noch gegebenen Untererfassung in der Krebsregistrierung eine Unterschätzung vorliegen (siehe Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2).

Geschätzte Inzidenz

Unter Einbezug der offiziellen Angaben des ZfKD und des darauf basierenden Ausgleichs der Untererfassung ergab sich jährlich für die Diagnosejahre 2009 bis 2014 eine höhere geschätzte Inzidenz zwischen 516 und 569 Patientinnen und Patienten mit Diagnosealter von ≥ 18 Jahren, wobei sich der höhere Wert auf das aktuellste Diagnosejahr 2014 bezieht.

Eine Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz gemäß der Methode nach Pisani [5,7] wurde für die ALL nicht durchgeführt aufgrund der in manchen Altersgruppen sehr geringen Fallzahl in der für das Überleben herangezogenen Referenzregion.

Angaben im Dossier zu G15-15

Im Dossier zur Bewertung G15-15 [21,22] zog der pU Angaben des ZfKD zur Inzidenz der ALL im Jahr 2011 heran. Für die Erwachsenen bildete er auf Basis der vorhandenen Altersgruppen eine Spanne von 594 bis 615 Patientinnen und Patienten. Außerdem ging der pU davon aus, dass bei der ALL die Prävalenz aufgrund der hohen Mortalität und des rapiden Krankheitsverlaufs der Inzidenz entspricht.

Die vom pU angesetzte Inzidenz der Erwachsenen liegt somit höher als die erfassten Fälle des Scientific Use Files und die auf dieser Grundlage geschätzten Werte. Der hier zugrunde liegende aktuellere Datenstand ist nicht ausschlaggebend für diesen Unterschied. Stattdessen ist vor allem darauf hinzuweisen, dass der pU im Dossier [21,22] Annahmen zum Anteil der Erwachsenen an allen Patientinnen und Patienten mit ALL traf. Diese stützten sich zum einen auf die vom ZfKD für die Inzidenz festgelegten Altersgruppen und zum anderen auf den Anteil der 15- bis 17-Jährigen an der deutschen Bevölkerung. Auf Grundlage der vorliegenden Daten ließen sich die Altersgruppen hingegen festlegen. Darüber hinaus gibt die erfasste 5-Jahres-Prävalenz des Scientific Use Files einen Hinweis, dass die Prävalenz der ALL höher liegen könnte als die Inzidenz.

5.4.2 Anteil der Leukämien mit lymphatischen B-Zellreihen

Den folgenden Auswertungen zur ALL-Zelllinie lagen erneut die erfassten Fallzahlen des Scientific Use Files zugrunde.

Unter den 2729 Fallmeldungen mit ALL in den Diagnosejahren 2009 bis 2014 in einem Alter von ≥ 18 Jahren bei Diagnose waren 300 DCO-Fälle. Mit Bezug auf die restlichen Fälle

(n = 2429) wurde der Anteil der B-Zelllinie mithilfe der Variable des Zelltyps und der Morphologiecodes untersucht.

Auf Grundlage der beiden Variablen war für 944 der ausgewerteten Fälle die Zelllinie unbekannt (inklusive der Fälle mit widersprüchlichen Angaben, n < 10). Von den zugeordneten Fällen (n = 1485) wiesen ca. 74,6 % bei Diagnose eine B-Linien-ALL auf.

In der erfassten 5-Jahres-Prävalenz 2013 waren – der Definition entsprechend – keine DCO-Fälle enthalten. Der Anteil der B-Zelllinie wurde auch hier auf Grundlage der Angaben der Fallmeldungen zur Variable des Zelltyps und zu den Morphologiecodes untersucht.

Die Zelllinie war auf Basis der Angaben zum Diagnosezeitpunkt für 467 dieser Fälle unbekannt (inklusive der Fälle mit widersprüchlichen Angaben, n < 10). Von den Fällen mit Zuordnung zu einer Zelllinie (n = 832) hatten ca. 73,4 % eine B-Linien-ALL.

Angaben im Dossier zu G15-15

Im Dossier zu G15-15 [21,22] setzte der pU basierend auf klinischen Studien und der DGHO-Leitlinie für die B-Linien-ALL einen Anteil von 75 % bis 77 % an allen Patientinnen und Patienten mit ALL an.

Somit liegt der vom pU herangezogene Anteilswert in einer ähnlichen Größenordnung wie die hier ermittelten Werte – zumindest bei ausschließlicher Betrachtung der Fallmeldungen mit vorhandenen Angaben zum Zelltyp oder mit spezifischen Angaben zur Histologie, die jedoch mit Unsicherheit einhergeht.

5.5 Nutzbarkeit der Datenbasis

5.5.1 Durchführbarkeit verschiedener Rechenschritte

5.5.1.1 Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Für die betrachteten Erkrankungen fand jeweils zunächst eine Ermittlung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz statt. Die erfassten Fallzahlen des Scientific Use Files waren zwar geringer als die offiziellen Schätzungen des ZfKD [8]. Durch die direkte Bezugnahme auf die Daten bestand aber die Möglichkeit, eine eigene Festlegung der Altersgrenzen und somit eine genauere Schätzung des Anteils einer bestimmten Altersgruppe (hier z. B. Erwachsene) an einem Stichtag vorzunehmen.

Die Auszählung der 5-Jahres-Prävalenz bei der ALL lieferte einen Hinweis, dass sich mithilfe der Daten des Scientific Use Files auf Grundlage der erfassten Fälle zumindest die ungefähre Größenordnung der Fallzahlen bei Erkrankungen ermitteln lässt, für die das ZfKD keine Schätzung publiziert.

Aufgrund der besonderen Rolle der DCO-Fälle (Annahme: Sterbe- und Diagnosedatum entsprechen sich) ist davon auszugehen, dass die Unterschätzung der erfassten Fallzahl – gegenüber den offiziellen Schätzungen des ZfKD – für die Neuerkrankungen geringer ausfällt

als für die 5-Jahres-Prävalenz. Gemäß ihrer Definition sind DCO-Fälle in der erfassten 5-Jahres-Prävalenz nicht enthalten.

Das hier für Lungenkarzinome und Melanome angewendete vereinfachte Schätzverfahren der 5-Jahres-Prävalenz 2013 in Anlehnung an das Vorgehen des ZfKD führte zu Ergebnissen in der Größenordnung von den offiziellen Schätzungen des ZfKD.

5.5.1.2 Indikationsspezifische Auswertungen

Bezug zur Erstdiagnose

Hinsichtlich der indikationsspezifischen Auswertungen verschiedener Merkmale, die auf Grundlage der erfassten Fallzahlen mit der entsprechenden ICD-Kodierung erfolgten, ist zunächst festzuhalten, dass sich die im Scientific Use File enthaltenen Daten der Landeskrebsregister auf den Meldezeitpunkt (Erstdiagnose) des jeweiligen Falls beziehen. Demnach lassen sich mit den Daten in erster Linie sinnvolle Auswertungen für die Fallzahl der Inzidenz vornehmen. Analysen mit Bezug auf das Kollektiv der 5-Jahres-Prävalenz sind hingegen vorsichtig zu interpretieren, weil bis auf das mögliche Sterbedatum keine Verlaufsinformationen zu den einzelnen Erkrankungsfällen vorlagen. Somit bestand stets ein Bezug zur Erstdiagnose und nicht zum Stichtag der 5-Jahres-Prävalenz. Berechnungen zur relativen Häufigkeit fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankungen im Hinblick auf das Kollektiv der 5-Jahres-Prävalenz wurden aufgrund fehlender Informationen zu Rezidiven und Spätmetastasen im Rahmen dieses Projektes nicht vorgenommen.

Auswertungen zu verschiedenen Merkmalen

Im vorliegenden Projekt wurde auf Grundlage der erfassten Fallzahlen für weitergehende Auswertungen im Wesentlichen auf die Morphologiecodes und die TNM-Angaben zurückgegriffen. Davon abgesehen wurde hier lediglich der Zelltyp bei der Erkrankung ALL ausgewertet. Die Angaben zur Primärtherapie lagen laut ZfKD nur eingeschränkt vor und wurden daher nicht angefordert. Angaben zum BRAF-Mutationsstatus beim Melanom und zum Vorliegen einer Philadelphia-Chromosom-negativen Erkrankung bei der ALL ließen sich den Daten nicht entnehmen.

Grundsätzlich ließen sich also mithilfe der Daten des Scientific Use Files Informationen zu charakterisierenden Merkmalen der verschiedenen betrachteten Zielpopulationen gewinnen. Die Aussagekraft dieser Informationen ist jedoch eingeschränkt. Der Grund dafür liegt im teilweise hohen Anteil von Fällen mit fehlenden oder unspezifischen Angaben, der für die 3 hier berücksichtigten Indikationen festzustellen war.

In diesem Zusammenhang ist erneut auf die besondere Bedeutung der DCO-Fälle hinzuweisen. Diese wurden aufgrund des deutlich höheren Anteils fehlender oder unspezifischer Angaben für die weitergehenden Auswertungen ausgeschlossen. Dies führt zu Unsicherheit, weil auf diese Weise eine gewisse Anzahl potenziell relevanter Fälle keine Berücksichtigung findet.

Variable des Zelltyps

Das Problem fehlender Angaben und der damit verbundenen Unsicherheit stellte sich vor allem bei der Variablen des Zelltyps im Erkrankungsgebiet ALL (ca. 73,8 % fehlende Angaben trotz Ausschluss der DCO-Fälle).

TNM-Angaben gemäß der Klassifikation maligner Tumoren

Eine Einteilung in die Erkrankungsstadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ließ sich für einen großen Teil der Fälle mit NSCLC bzw. Melanomen mithilfe der TNM-Angaben vornehmen. Dennoch ergab sich bei der Bildung der Erkrankungsstadien jeweils ein relevanter Teil, für den keine TNM-Angaben vorlagen oder auf Grundlage der vorhandenen Angaben keine Einteilung möglich war. Diese Einschränkung ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Morphologiecodes

Bei den Morphologiecodes lag zwar indikationsübergreifend für sämtliche Fälle eine Angabe vor. Allerdings gab es zahlreiche Fälle mit unspezifischen Angaben. Bei der Erkrankung des Lungenkarzinoms ließ sich ein Unsicherheitsbereich für die histologische Einteilung bilden. Bei der Untersuchung zur B-Vorläufer-ALL auf Grundlage der Morphologiecodes wies hingegen der größte Teil der Fallzahl eine unspezifische Angabe auf (ca. 47,2 %).

Abgleich mit den Angaben aus den Dossiers

Die Anteilswerte aus den betrachteten Dossiers [9,10,17,18,21,22] lagen überwiegend in der Größenordnung, die sich hier auf Basis der Neuerkrankungen von Erwachsenen der Jahre 2009 bis 2014 ergaben.

5.5.2 Arbeitsaufwand der Auswertungen

Der Arbeitsaufwand im vorliegenden Projekt fiel bei dieser erstmaligen Verwendung der betrachteten Datenbasis vergleichsweise hoch aus. Ein großer Teil des Arbeitsaufwands entfiel auf die Entwicklung und Durchführung des Schätzverfahrens zur Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz in Anlehnung an das Vorgehen des ZfKD. Die einfache Auswertung der im Scientific Use File erfassten Fälle ließ sich wesentlich einfacher realisieren. Ebenfalls mit großem Aufwand verbunden war die Einteilung der Fallmeldungen mit Lungenkarzinom bzw. Melanom in Erkrankungsstadien und histologische Untergruppen.

Im Projektverlauf zeigte sich, dass der für die Dossierbewertung vorgeschriebene Zeitraum von 3 Monaten nicht ausreicht, um im Hinblick auf die Bewertung der Angaben in Modul 3 zusätzlich eigene Auswertungen des Scientific Use Files vorzunehmen. Dies ergab sich auch vor dem Hintergrund der einzuplanenden Zeit für das Antragsverfahren und die Datenübermittlung.

6 Diskussion

Ziel des vorliegenden Projekts war eine Einschätzung zur Nutzbarkeit des Scientific Use Files im Kontext der Bewertung der Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus Modul 3 der Dossiers im Rahmen des AMNOG-Verfahrens. Aus den hier vorgenommenen Auswertungen und dem Abgleich mit den Angaben aus 3 exemplarisch ausgewählten Dossiers [9,10,17,18,21,22] geht hervor, dass sich aus den Daten grundsätzlich Informationen entnehmen lassen, die zur Plausibilisierung von Angaben zur Patientenzahl beitragen können.

Im Folgenden werden zunächst die herausgearbeiteten Stärken und Limitationen der Daten des Scientific Use Files für den hier beschriebenen Zweck diskutiert. Anschließend soll ein Ausblick gegeben werden, der auch die Diskussion der möglichen weiteren Nutzung der Daten einschließt.

6.1 Stärken der Datenbasis

6.1.1 Aussagekraft für das Bundesgebiet

Bei den Daten des Scientific Use Files handelt es sich um zusammengeführte Fallmeldungen aller deutschen Landeskrebsregister. Damit könnten die Daten potenziell aussagekräftig für das Bundesgebiet sein – auch wenn sich Einschränkungen der Validität aufgrund der bestehenden Untererfassung [6] ergeben können.

In vielen Dossiers zu onkologischen Arzneimitteln greift der jeweilige pU auf Informationen aus Berichten einzelner Landeskrebsregister oder klinischer Register zurück, sofern die benötigte Information nur dort zu identifizieren ist (siehe z. B. Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2018 [23,24], Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs und Stadium IIC bei Diagnose). In diesen Fällen stellt sich die Frage nach der Übertragbarkeit der Angaben auf das Bundesgebiet – insbesondere wenn, wie im zuvor genannten Beispiel, zusätzlich Hinweise auf Verzerrungen vorliegen [24].

Bei einem Vergleich verschiedener Landeskrebsregister lassen sich regionale Unterschiede feststellen. Dies muss nicht ausschließlich auf Unterschiede der Bevölkerungen (z. B. Altersstruktur) zurückzuführen sein, sondern könnte beispielsweise im Hinblick auf die Stadienverteilung bei Diagnose auch damit zusammenhängen, dass regional eine unterschiedlich starke Wahrnehmung von Früherkennungsmaßnahmen vorherrscht.

Bei Betrachtung der Melanom-Neuerkrankungen des Scientific Use Files im Zeitraum von 2009 bis 2014 (Erwachsene, Definition des Auswertungskollektivs wie in Tabelle 13) ergab sich registerspezifisch für Stadium III bei Diagnose an den Fällen mit bekanntem Stadium ein Anteilswert zwischen ca. 4,8 % und ca. 12,9 % (bundesweit: ca. 8,7 %). In Anbetracht dessen, dass derartige Anteilswerte in Modul 3 der Dossiers regelhaft auf die gesamte Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland übertragen werden, kann das Heranziehen ausgewählter regionaler Daten zur Berechnung abweichender Patientenzahlen führen.

6.1.2 Informationsgewinnung zu Erkrankungen ohne publizierte Fallzahlschätzung

Zu einer großen Zahl von Krebserkrankungen stellt das ZfKD offizielle Schätzungen der Fallzahl zur Verfügung [8]. Falls aber gemäß der Charakterisierung der Zielpopulation eines zu bewertenden Arzneimittels eine Erkrankung zu betrachten ist, bei der dies nicht der Fall ist, könnte der Scientific Use File eine alternative Quelle darstellen, um Informationen zur Fallzahl zu gewinnen.

Als Beispiel der vorliegenden Auswertungen ist die Ermittlung der erfassten 5-Jahres-Prävalenz der ALL zu nennen, für die seitens des ZfKD keine Schätzung veröffentlicht wird. Exemplarisch lässt sich aber auch auf ein früheres Orphan-Drug-Bewertungsverfahren hinweisen, nämlich das zum Arzneimittel Avelumab aus dem Jahr 2017 [25,26]. Darin ging es um die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Zur Quantifizierung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde damals seitens des pU als Ausgangsbasis eine beauftragte Analyse der Daten des Scientific Use Files herangezogen, in der eine Fallzahlermittlung des Merkelzellkarzinoms auf Grundlage der ICD-Kodierung C44 und des Morphologiecodes 8247/3 stattfand.

6.1.3 Möglichkeit spezifischer Auswertungen einer einheitlichen Datengrundlage

Bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation besteht in den Dossiers in der Regel – je nach Verfügbarkeit von Informationen aus der Literatur oder offiziellen Statistiken – die Notwendigkeit, Angaben aus verschiedenen Quellen miteinander zu kombinieren.

Das Vorliegen der Daten des Scientific Use Files bietet die Möglichkeit, verschiedene Informationen auf einer einheitlichen Datengrundlage zu ermitteln. Die Auswertungen können dabei schrittweise stattfinden (z. B. erst Identifikation des NSCLC-Kollektivs unter allen Personen mit Lungenkarzinom, anschließend auf dieser Grundlage Identifikation der Personen mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV). So scheint es grundsätzlich möglich zu sein, Untersuchungen bestimmter Merkmale für Patientengruppen vorzunehmen, die gemäß der Definition der Zielpopulation zu betrachten sind. Dies kann einen Vorteil hinsichtlich der Übertragbarkeit bedeuten, wenn beispielsweise der Anteil eines histologischen Typs bezogen auf Krebspatientinnen und -patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung von Interesse ist, aus der Literatur dazu jedoch ausschließlich Informationen für Patientinnen und Patienten zu entnehmen sind, die an Fernmetastasen leiden.

Ein Vorteil bei direkter Bezugnahme auf die Daten des Scientific Use Files besteht darin, dass die Vorgehensweise der Auswertungen eigens basierend auf der jeweiligen Charakterisierung der Zielpopulation festgelegt werden kann. So lässt sich z. B. eine genauere Berücksichtigung möglicher Altersgrenzen der Zielpopulation realisieren, weil bei einer Datenbankabfrage beim ZfKD eine Differenzierung der Fallzahl nur nach festgelegten Altersgruppen möglich ist [8], was sich in den Dossiers häufig in der Angabe von Unsicherheitsspannen äußert. Mithilfe der Daten des Scientific Use Files lässt sich der Anteil einer Altersgruppe zum Zeitpunkt der

Diagnose oder an einem bestimmten Stichtag auf einfache Weise ermitteln. Eine präzisere Berücksichtigung von Altersgrenzen könnte in vielen Fällen von Interesse sein. Dies gilt nicht nur für die zahlreichen Fälle, in denen Arzneimittel gemäß Zulassung auf die Anwendung bei Erwachsenen beschränkt sind, sondern auch für Fälle mit mehreren Einschränkungen, in denen beispielsweise aufgrund einer Zulassungserweiterung Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahren zu betrachten sind [27,28].

Im Rahmen der Bewertung von Angaben zur Patientenzahl aus Modul 3 der Dossiers bestehen teilweise Schwierigkeiten, weil Angaben aus Veröffentlichungen herangezogen werden, aus denen die Methoden nicht vollumfänglich hervorgehen. Eine möglichst vollständige Beschreibung der Methoden stellt für die Bewertung der Aussagekraft eine notwendige Bedingung dar. Im hier betrachteten Dossier zu Nivolumab aus dem Jahr 2016 [9,10] wurde z. B. zur Quantifizierung des NSCLC-Anteils auf eine Präsentation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) und des Kooperationsverbunds Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister zurückgegriffen [29], der keine Beschreibung des Vorgehens zur Einteilung in die histologischen Gruppen zu entnehmen ist. In der dazugehörigen Dossierbewertung wurde auf die Unsicherheit der Datenlage für die betrachtete Zielpopulation hingewiesen [10]. Es ließ sich lediglich feststellen, dass die Anteilswerte des pU im Vergleich zu anderen Dossiers zu Arzneimitteln mit der Indikation NSCLC in einem plausiblen Bereich lagen.

In solchen Fällen können die Daten des Scientific Use Files, die die Durchführung von eigenen Auswertungen erlauben, eine wertvolle Quelle zur Plausibilisierung darstellen. Für den NSCLC-Anteil an allen Fällen mit Lungenkarzinom konnte hier mithilfe 2 verschiedener Vorgehensweisen für die Neuerkrankungen eine Anteilsspanne von ca. 73,6 % bis ca. 83,6 % ermittelt werden, die in der Größenordnung des vom pU angenommenen Anteilswertes liegt. In Anbetracht dessen, dass die hier auf Grundlage des Scientific Use Files ermittelten Anteilswerte einerseits auf einer eher konservativen Auswahl von Morphologiecodes und andererseits auf einer einfachen Abgrenzung von den Fällen mit SCLC beruhen, lässt sich die Annahme eines Anteilswertes von 81,3 % durch den pU [9,10] – zumindest im Hinblick auf die Neuerkrankungen – rechtfertigen.

6.2 Limitationen der Datenbasis

6.2.1 Bestehende Untererfassung

Auf die laut ZfKD vorliegende Untererfassung in der Krebsregistrierung der Bundesländer wurde bereits in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 hingewiesen. Da es sich bei den Daten des Scientific Use Files um zusammengeführte Fallmeldungen der Landeskrebsregister handelt, ist für die vorliegenden Daten von einer zu geringen Anzahl erfasster Krebsfälle auszugehen. Diese Einschränkung ist im Hinblick auf die hier für die Erkrankungen Lungenkarzinom, Melanom und ALL ausgewiesene erfasste Fallzahl der Neuerkrankungen und der 5-Jahres-Prävalenz zu beachten.

Die Unterschätzung gegenüber den offiziellen Angaben des ZfKD (Datenstand 29.11.2017 [8]) fiel dabei für die Neuerkrankungen tendenziell geringer aus als für die 5-Jahres-Prävalenz. Dies ist auf das Mitzählen der DCO-Fälle bei der erfassten Inzidenz zurückzuführen. In der erfassten 5-Jahres-Prävalenz sind diese Fälle hingegen definitionsgemäß nicht enthalten.

Um der bestehenden Untererfassung Rechnung zu tragen und sich einer realistischen Fallzahl anzunähern, wurde zusätzlich eine Schätzung in Anlehnung an das ZfKD ausgewiesen. Die für die Erkrankungen Lungenkarzinom und Melanom auf diese Weise ermittelte 5-Jahres-Prävalenz 2013 lag in der Größenordnung der Angaben des ZfKD.

6.2.2 Vorliegen fehlender bzw. unspezifischer Angaben

Im Rahmen der vorliegenden indikationsspezifischen Auswertungen auf Grundlage der erfassten Fälle des Scientific Use Files war wiederholt mit dem Problem fehlender Werte umzugehen. Fehlende Angaben können in der Krebsregistrierung z. B. entstehen, wenn die Information nicht erhoben wurde (z. B. keine Biopsie) oder die Information zwar erhoben, aber nicht an das Register übermittelt wurde (z. B. Meldung erfolgte vor Eingang aller Befunde). Bei den vorliegenden Auswertungen zeigte sich das Problem fehlender Angaben besonders bei den Untersuchungen zu den Stadien des Lungenkarzinoms und des Melanoms sowie zur Zelllinie bei der ALL. Hinsichtlich der hier ermittelten Anteilswerte führen die fehlenden Werte zu Unsicherheit.

Für die Morphologiecodes gemäß ICD-O ließ sich feststellen, dass zwar für sämtliche Fallmeldungen eine Angabe vorlag. Allerdings fanden sich unspezifische Angaben (siehe insbesondere Abschnitt 4.4.3.2, Auswertung zur B-Linien-ALL). Hinsichtlich der Stadienzuordnung bei den Erkrankungen Lungenkarzinom und Melanom ließ sich ein Teil der Fälle mit unspezifischen Angaben zumindest kategoriell zuordnen (z. B. Gruppe „IB / IIA“ beim Lungenkarzinom, siehe Tabelle 8). Dies kann die Aussagesicherheit erhöhen, wenn z. B. der Anteil der Neuerkrankungen in bestimmten Diagnosestadien (z. B. IIIB und IV beim Lungenkarzinom) von Interesse ist. Bei der Auswertung zur B-Linien-ALL ließen sich auf Grundlage einer Betrachtung von 2 Variablen (Morphologiecodes und Zelltyp) mehr Fälle einer B- oder T-Vorläufer-ALL zuordnen als bei separater Betrachtung der beiden Variablen.

An dieser Stelle ist nochmals auf die besondere Bedeutung der DCO-Fälle hinzuweisen. Diese sind besonders häufig von fehlenden und unspezifischen Angaben betroffen, weil sie nur über die Todesbescheinigungen identifiziert wurden. Daher wurden sie hier jeweils für die indikationsspezifischen Auswertungen ausgeschlossen, wodurch eine zusätzliche Unsicherheit entsteht.

Für die vorliegenden Auswertungen wurde jeweils die Anzahl der Fälle mit fehlenden oder unspezifischen Angaben bzw. der nicht zugeordneten Fälle genannt. Im gemeinsam von der ADT und der Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland (GEKID) erstellten Manual der Krebsregistrierung wird empfohlen, bei Auswertungen den Anteil fehlender Angaben zu berichten, um zumindest die Größenordnung einer möglichen Abweichung

ungefähr abschätzen zu können [4]. Alternativ wird dort auch auf die Möglichkeit von Imputationsverfahren hingewiesen, die jedoch den Aufwand erheblich erhöhen können.

Wenn Krebsregisterdaten als die wesentliche Quelle zur Berechnung von Angaben zur Patientenzahl herangezogen werden, können fehlende Angaben einen Unsicherheitsfaktor darstellen. Trotz der gegebenen Unsicherheiten stehen nun für die 3 betrachteten Indikationen Anteilswerte zur Verfügung, die zum Vergleich mit Angaben in zukünftigen Dossiers herangezogen werden können.

6.2.3 Fehlen von Informationen zum Krankheitsverlauf und zu verschiedenen Merkmalen

Für die indikationsspezifischen Auswertungen wurden in diesem Projekt die erfassten Neuerkrankungen von 2009 bis 2014 und teilweise auch die erfassten Fälle der 5-Jahres-Prävalenz 2013 zugrunde gelegt. Die Auswertungen auf Grundlage der 5-Jahres-Prävalenz sind dabei mit Vorsicht zu interpretieren, weil – mit Ausnahme des Sterbedatums – die epidemiologischen Landeskrebsregister keine Daten zum Krankheitsverlauf enthalten. Somit beziehen sich die Angaben auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung. Solche Analysen können nur zur Gewinnung zusätzlicher Informationen bei Merkmalen beitragen, die in der Regel unveränderlich sind.

Dieser Aspekt ist vor allem im Hinblick auf die Frage nach dem Anteil fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankungen an der 5-Jahres-Prävalenz zu beachten. Aus den Daten des Scientific Use Files ließe sich lediglich ermitteln, in welchem Stadium sich die Fälle bei Diagnosestellung befunden haben, die am Stichtag zur 5-Jahres-Prävalenz zählen. Der Anteil fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankungen am Stichtag bleibt weiterhin unklar, weil z. B. nicht bekannt ist, wie viele Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf ein Rezidiv oder eine Spätmetastasierung erleiden.

In Dossiers wird häufig die Stadienverteilung der Neuerkrankungen auf die Patientenzahl der 5-Jahres-Prävalenz übertragen (siehe z. B. [23,24]). Dies geht für die geschätzte Anzahl von Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit einer möglichen Überschätzung einher, weil für diese Stadien von einer schlechteren Prognose auszugehen ist.

Plausibel erscheint hingegen, dass der auf Grundlage der erfassten Fälle der 5-Jahres-Prävalenz ermittelte NSCLC-Anteil (ca. 80,8 % bis ca. 88,4 %) etwas höher ausfällt als auf Grundlage der Neuerkrankungen (ca. 73,6 % bis ca. 83,6 %). Dies lässt sich vermutlich durch das geringere Überleben von Patientinnen und Patienten mit SCLC erklären [30,31].

Im Manual der Krebsregistrierung wird im Hinblick auf die Daten der epidemiologischen Krebsregister angemerkt, dass diese nur wenige Eckpunkte des Erkrankungsgeschehens abbilden [4]. Auf Grundlage der vorliegenden Daten ließ sich nicht quantifizieren,

- welcher Teil der Fallzahl mit NSCLC eine vorherige Chemotherapie erhielt,
- welcher Teil der von einem Melanom betroffenen Neuerkrankungsfälle eine nicht resezierbare Erkrankung und eine BRAF-V600-Mutation aufwies und
- welcher Teil der Fallzahl mit ALL von einer Philadelphia-Chromosom-negativen und einer rezidivierenden oder refraktären ALL betroffen war.

Möglicherweise könnten die Daten zur Primärtherapie zu einem späteren Datenstand zur Beantwortung dieser Fragen beitragen, sofern sich zukünftig Fortschritte in der Vollzähligkeit der Angaben verzeichnen lassen.

6.3 Diskussion der weiteren Nutzung der Daten

Das vorliegende Projekt zeigt, dass die Daten des Scientific Use Files wichtige Basisinformationen enthalten, die für die Bewertung von Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu bewertender Arzneimittel im AMNOG-Verfahren von Interesse sein können. Dies betrifft vor allem die verfügbaren Morphologiecodes gemäß ICD-O, die TNM-Angaben und die Fallzahl zu Erkrankungen, für die das ZfKD keine offizielle Fallzahlschätzung publiziert.

Im Hinblick auf die Aussagekraft der Daten des Scientific Use Files ist allerdings auf Einschränkungen hinzuweisen, die aufgrund fehlender Daten vorzunehmen sind. Zur Plausibilisierung von Angaben aus Dossiers, die auf anderen Quellen (z. B. klinischen Registern) beruhen, können die Daten des Scientific Use Files vor dem Hintergrund der zu vermutenden Aussagekraft für das Bundesgebiet dennoch beitragen. Sofern Vollzähligkeit und Vollständigkeit in der Krebsregistrierung zunehmen, würde sich dies positiv auf die Aussagekraft der hier betrachteten Datenbasis auswirken.

Es wurde bereits zuvor erwähnt, dass der Aufwand bei dieser erstmaligen Nutzung der Datenbasis vergleichsweise hoch ausfiel (siehe Abschnitt 5.5.2). Zukünftige Auswertungen könnten sich jedoch vermutlich auf die Untersuchung der erfassten Fallmeldungen im Hinblick auf charakterisierende Merkmale der Zielpopulation beschränken, weil das ZfKD für die meisten Erkrankungen bereits Fallzahlschätzungen zur Verfügung stellt, die sich als Ausgangsbasis zur Berechnung einer Patientenzahl eignen. Des Weiteren könnten die im Projekt gewonnenen grundlegenden Erfahrungen bei erneuter Nutzung der Daten dazu beitragen, dass der Aufwand für eigenständige Berechnungen zu anderen Zeitpunkten oder Indikationen geringer ausfällt. Beispielsweise ließe sich bei zukünftigen Auswertungen auf dem hier enthaltenen Vorgehen zur Zuordnung der Fälle zu den Erkrankungsstadien aufbauen – mit der Einschränkung, dass Anpassungen an das jeweilige Klassifikationsschema vorzunehmen wären. Auch spezifisch für die 3 hier betrachteten Indikationen wurden Erfahrungen für mögliche erneute Auswertungen gewonnen. Das Vorgehen, das hier zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC unter denjenigen mit Lungenkarzinom Anwendung fand, könnte sich z. B. auch zu einem späteren Datenstand noch als geeignet erweisen.

Vor dem Hintergrund des 3-monatigen Zeitraums, der für die Dossierbewertung im Rahmen des AMNOG-Verfahrens und damit auch für die Bewertung der in Modul 3 befindlichen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zur Verfügung steht, erscheint es nicht möglich, die Daten des Scientific Use Files regelhaft für die Bewertung dieser Angaben heranzuziehen. Stattdessen könnten aber unabhängig von laufenden Bewertungen weitere Anträge zur Nutzung des Scientific Use Files gestellt werden, um vergleichende Untersuchungen zur Patientenzahl für bestimmte Indikationen vorzunehmen, die im Rahmen von eingereichten Dossiers zu betrachten sind. Auf diese Weise könnten die Daten zumindest im Hinblick auf vielfach zu betrachtende Anwendungsgebiete zur Plausibilisierung der Angaben zur Patientenzahl beitragen. Darüber hinaus ist auch das Stellen von Anfragen an das ZfKD zur Gewinnung von zusätzlichen Informationen zu bewertungsrelevanten Aspekten denkbar.

6.4 Ausblick vor dem Hintergrund der Entwicklung der Krebsregistrierung in Deutschland

In den vorigen Abschnitten wurde darauf hingewiesen, dass eine zunehmende Vollzähligkeit in der Krebsregistrierung die Aussagekraft von Ergebnissen auf Grundlage der Daten des Scientific Use Files erhöhen könnte. Dies würde somit die Nutzbarkeit der Datenquelle zur Bewertung von Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu bewertender Arzneimittel verbessern.

Das ZfKD sieht die Entwicklung der epidemiologischen Krebsregistrierung in Deutschland sehr positiv. Für das Jahr 2014 hat das ZfKD ermittelt, dass bundesweit ca. 93 % der geschätzten Krebsfälle in den Registern erfasst wurden, während es 10 Jahre zuvor nur ca. 65 % waren [6]. Dem Manual der Krebsregistrierung von ADT und GEKID zufolge könnte es in wenigen Jahren möglich sein, vom Schätzen auf Grundlage von Referenzregistern zum Zählen der in den Registern erfassten Fälle überzugehen [4].

Durch die Verabschiedung des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes im Jahr 2013 wurden die Bundesländer zusätzlich zur epidemiologischen Krebsregistrierung zum Aufbau einer klinischen Registrierung verpflichtet, die unter anderem die Erfassung von Therapie- und Verlaufsdaten einschließt [6]. Aufgrund der möglichen wechselseitigen Ergänzung der beiden Registerformen [4] ist von einer Verbesserung der Vollständigkeit und der Vollzähligkeit der Daten auszugehen. Voraussichtlich lassen sich vor diesem Hintergrund zukünftig zusätzliche epidemiologische Fragen adressieren – z. B. unter Bezugnahme auf die erhobenen Daten zur Primärtherapie. Aktuell zeigt sich jedoch, dass der Aufbau der klinischen Registrierung für die meldenden Ärztinnen und Ärzte sowie für die Register zunächst mit großen Anstrengungen verbunden ist. So hat das ZfKD für das Diagnosejahr 2015 im Vergleich zum Jahr 2014 einen Rückgang der gemeldeten Krebsfälle festgestellt, der vermutlich auf Verzögerungen im Meldewesen im Zuge der beschriebenen Umstellung zurückzuführen ist [32]. Aus diesem Grund hat das ZfKD die Inzidenzschätzung für das Diagnosejahr 2015 vorerst ausgesetzt und

eine Weiterentwicklung der Schätzmethode mit dem Ziel der Kompensation kurzfristiger Rückgänge der Erfassung in einigen Regionen in Aussicht gestellt.

Es lässt sich festhalten, dass die Daten des Scientific Use Files zwar zur Plausibilisierung verschiedener Angaben zur Patientenzahl beitragen können, die Aussagekraft der Auswertungsergebnisse aber auch vom jeweiligen Datenstand abhängt. Bei vorliegenden Auswertungen dieser Datenbasis sind daher stets die Vollzähligkeit der erfassten Krebsfälle (z. B. im Vergleich zur offiziellen Schätzung des ZfKD) sowie die Vollständigkeit der zu den verschiedenen Merkmalen benötigten Angaben zu beurteilen.

7 Fazit

Die Daten des Scientific Use Files des ZfKD stellen eine mögliche Quelle zur Plausibilisierung von Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu bewertender Arzneimittel dar.

Die Auszählung der erfassten Fallmeldungen der Inzidenz und partiellen Prävalenz führt aufgrund der noch bestehenden Untererfassung in der Krebsregistrierung tendenziell zu einer Unterschätzung gegenüber den Angaben, die das ZfKD in einem Schätzverfahren ermittelt. Im Hinblick auf Erkrankungen, für die das ZfKD keine offizielle Schätzung publiziert, könnten die Daten des Scientific Use Files jedoch Hinweise auf die Größenordnung der Patientenzahl liefern.

Auf Grundlage der erfassten Fallzahl des Scientific Use Files können insbesondere die Morphologiecodes sowie die TNM-Angaben Informationen zu charakterisierenden Merkmalen der Zielpopulation liefern. Eine Stärke der Daten des Scientific Use Files hinsichtlich des hier beschriebenen Zwecks liegt in der potenziellen Aussagekraft für das Bundesgebiet.

Es ist zu beachten, dass sich die verfügbaren Daten zu den einzelnen Fällen – mit Ausnahme des möglichen Sterbedatums – auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose beziehen.

Auswertungen der Daten erfordern hinsichtlich ihrer Aussagekraft stets eine Beurteilung der Vollständigkeit der erfassten Fallzahl und der Vollständigkeit der Angaben zu den verschiedenen Merkmalen zum vorliegenden Datenstand. Diese Einschätzung kann nur bei Vorliegen ausreichender Informationen zur Vorgehensweise der Auswertungen stattfinden.

Der vergleichsweise hohe Aufwand bei dieser erstmaligen Nutzung der Datenbasis könnte sich im Fall einer erneuten Nutzung aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse reduzieren. Vor dem Hintergrund des für die Dossierbewertung verfügbaren Zeitraums erscheint es nicht möglich, die Daten des Scientific Use Files regelhaft für die Bewertung der Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation heranzuziehen. Stattdessen erscheinen weitere Anträge zur Nutzung des Scientific Use Files unabhängig von laufenden Bewertungen denkbar, um Untersuchungen zur Patientenzahl für ausgewählte Indikationen vorzunehmen. Auf diese Weise könnten die Daten zumindest im Hinblick auf vielfach zu betrachtende Anwendungsgebiete zur Plausibilisierung beitragen. Denkbar wäre außerdem, Anfragen an das ZfKD zu stellen, um zusätzliche Informationen zu bewertungsrelevanten Aspekten zu gewinnen.

8 Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten. Webauftritt [online]. [Zugriff: 27.07.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html;jsessionid=B2ECF42753B19DAEADBECFCA65640262.1_cid290.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Informationen zum Datensatz [online]. 09.05.2014 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Scientific_Use_File/Info_datensatz/Info_datensatz_pdf.pdf?__blob=publicationFile.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
4. Stegmeier C, Hentschel S, Hofstädter F, Katalinic A, Tillack A, Klinkhammer-Schalke M (Ed). Das Manual der Krebsregistrierung. München: Zuckschwerdt; 2019. URL: <https://www.gekid.de/download/1228/>.
5. Kraywinkel K, Barnes B, Dahm J, Haberland J, Nennecke A, Stabenow R. Von regionalen Daten zu bundesweiten Aussagen: die Methoden im Zentrum für Krebsregisterdaten. Bundesgesundheitsblatt 2014; 57: 13-21.
6. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?__blob=publicationFile.
7. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. Int J Cancer 2002; 97(1): 72-81.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 04.09.2018]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
9. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/#tab/dossier>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (nicht plattenepitheliales NSCLC): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-25 [online]. 28.07.2016 [Zugriff: 05.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 416). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-25_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(31-32): 525-531.
12. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med 2011; 32(4): 669-692.

13. Gump V, Henß H. Klinisches Krebsregister: Kodierhilfe Lungenkrebs [online]. 09.2014 [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_lungenkrebs.pdf.
14. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzell. BC; Inzidenz und Mortalität [online]. 21.08.2018 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
15. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Leitlinie [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 04.2017 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 1.0; AWMF-Registernummer 020/007OL [online]. 02.2018 [Zugriff: 12.03.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-39 [online]. 28.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 353). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. Novartis Pharma. Dabrafenib (Tafinlar): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 16.09.2015 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/191/#tab/dossier>.
19. Keilholz U, Brossart P, Mackensen A, Peschel C, Pritzkuleit R, Schadendorf D et al. Melanom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 10.2014 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/pdf/index.pdf>.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langversion 3.1; AWMF-Register-Nummer: 032/024OL [online]. 07.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf.
21. Amgen. Blinatumomab (BLINCYTO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.12.2015 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/203/#tab/dossier>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-15 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 366). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-15_Blinatumomab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

23. Pfizer Pharma. Palbociclib (Ibrance): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.09.2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/394/#dossier>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-63 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 701). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-63_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
25. Merck Serono, Pfizer Pharma. Avelumab (Bavencio): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 22.09.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/316/>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (metastasiertes Merkelzellkarzinom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G17-09 [online]. 19.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 570). URL: https://www.iqwig.de/download/G17-09_Avelumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
27. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (Yervoy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.02.2018 [Zugriff: 04.06.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/349/#tab/dossier>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-12 [online]. 09.05.2018 [Zugriff: 22.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 626). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-12_Ipilimumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
29. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 21.02.2014 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
30. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: kleinzell. BC; Survival [online]. 22.08.2018 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
31. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinz. BC; Survival [online]. 22.08.2018 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
32. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenzschätzung für Diagnosejahr 2015 ausgesetzt [online]. 23.01.2019 [Zugriff: 04.04.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2019/2019_1_Kurzbeitraege_inzidenzschaeztung.html.

Anhang A – Variablen

Tabelle 2: Angeforderte Variablen des Scientific Use Files

Angaben	Variablen
zum Fallbezug	Geschlecht – weiblich, männlich
	Geburtsmonat – 2-stellig
	Geburtsjahr – 4-stellig
	Bundesland
mit Bezug zur Tumordiagnose	Tumordiagnoseschlüssel – Diagnose nach ICD-10
	Lokalisation – bei paarigen Organen (links, rechts, beidseits)
	Diagnosemonat – 2-stellig
	Diagnosejahr – 4-stellig
	Art der Diagnosesicherung – ausschließlich über Todesursache (DCO), klinisch, zytologisch, histologisch (Primärtumor, Metastase), Obduktion, sonstige
	Stadium der Erkrankung nach TNM: T – Primärtumor N – Regionäre Lymphknotenmetastasen M – Fernmetastasen Präfix (c, p) – klinische / pathologische Klassifikation der TNM-Stadien
	Histologiebefund: Morphologiecode nach ICD-O3 – Form und Größe des Krebsgewebes Topografiecode nach ICD-O3 – Ursprungsort der Neubildung Dignität – Eigenschaft von Tumoren (in situ, bösartig) Grading – Differenzierungsgrad des Krebsgewebes Zelltyp – Art des Krebsgewebes (T-, B-, N- oder K-Zelltyp)
im Sterbefall	Sterbemonat – 2-stellig
	Sterbejahr – 4-stellig
	Todesursache (Grundleiden) – ICD-10-Klassifizierung
DCO: Death Certificate Only; ICD-10: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; ICD-O3: Internationale Klassifikation der onkologischen Krankheiten, 3. Revision; TNM: Primärtumor, Lymphknotenbefall, Metastasen	

Anhang B – Auswertungen zum Lungenkarzinom

Tabelle 3: Erfasste Inzidenz des Lungenkarzinoms

Alter ^a bei Diagnose in Jahren	Fallzahl ^b in den Diagnosejahren							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	gesamt	weiblich
18–39	234	250	225	241	226	209	1385	704
40–59	10 520	10 701	10 762	10 813	10 807	10 449	64 052	25 520
60–79	31 011	31 368	31 570	32 174	33 105	32 231	191 459	59 597
≥ 80	7280	7698	7985	8103	8090	7860	47 016	17 472
≥ 18	49 045	50 017	50 542	51 331	52 228	50 749	303 912	103 293

a: Aus Datenschutzgründen wurden keine Fallzahlen der Personen mit Diagnosealter < 18 Jahren ausgewiesen (in einigen Diagnosejahren < 10 erfasste Fälle).
b: inklusive DCO-Fälle (n = 42 205)
DCO: Death Certificate Only

Tabelle 4: Erfasste 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms 2013

Alter ^a am 31.12.2013 in Jahren	Fallzahl ^b		
	weiblich	männlich	gesamt
18–39	257	237	494
40–59	7377	9110	16 487
60–79	18 141	33 040	51 181
≥ 80	3067	5227	8294
≥ 18	28 842	47 614	76 456

a: Aus Datenschutzgründen wurden keine Fallzahlen der Personen ausgewiesen, die am Stichtag < 18 Jahre alt waren (geschlechtsspezifisch < 10 erfasste Fälle).
b: Als DCO gekennzeichnete Fälle, bei denen das Sterbedatum nicht dem Diagnosedatum entsprach, wurden nicht abgezogen. Deren Anzahl war jedoch vernachlässigbar gering (n = 38).
DCO: Death Certificate Only

Tabelle 5: Geschätzte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013 des Lungenkarzinoms

Geschlecht	Diagnose-jahre	Korrigierte Inzidenz ^a (Alter ≥ 18 Jahre bei Diagnose)	Überleben nach Diagnose ^b zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz 2013		5-Jahres-Prävalenz 2013 ^c (Alter ≥ 18 Jahre am 31.12.2013)
weiblich	2009	17 042	4,5-Jahres-Überleben	0,1765	3008
	2010	17 486	3,5-Jahres-Überleben	0,2235	+ 3908
	2011	18 008	2,5-Jahres-Überleben	0,2715	+ 4889
	2012	18 459	1,5-Jahres-Überleben	0,3736	+ 6896
	2013	19 195	0,5-Jahres-Überleben	0,6419	+ 12 321
	2009–2013	–	–	–	= 31 022
	2014	19 273	–	–	–
männlich	2009	36 043	4,5-Jahres-Überleben	0,1422	5125
	2010	35 860	3,5-Jahres-Überleben	0,1673	+ 5999
	2011	35 768	2,5-Jahres-Überleben	0,2049	+ 7329
	2012	34 975	1,5-Jahres-Überleben	0,3090	+ 10 807
	2013	35 304	0,5-Jahres-Überleben	0,5874	+ 20 738
	2009–2013	–	–	–	= 49 998
	2014	34 556	–	–	–
gesamt	2009	53 085	–	–	–
	2010	53 346	–	–	–
	2011	53 776	–	–	–
	2012	53 434	–	–	–
	2013	54 499	–	–	–
	2009–2013	–	–	–	= 81 020
	2014	53 829	–	–	–

a: Der Schätzung wurde eine korrigierte Inzidenz zugrunde gelegt. Diese ergab sich aus der Multiplikation der offiziellen Schätzung des ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [8] mit dem geschlechtsspezifischen Anteil der Erwachsenen im jeweiligen Diagnosejahr laut der erfassten Fallzahl des Scientific Use Files. Es wurde auf ganze Zahlen gerundet.

b: Das Überleben (Kaplan-Meier-Schätzer) bezieht sich nur auf Fälle mit Alter ≥ 18 Jahren bei Diagnose aus ausgewählten Bundesländern (Referenzregion: Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Sachsen). DCO-Fälle fanden keine Berücksichtigung.

c: Die 5-Jahres-Prävalenz wurde in Anlehnung an die Methode nach Pisani berechnet [5-7]. Je Diagnosejahr wurde das Überleben mit der Inzidenz multipliziert. Es wurde auf ganze Zahlen gerundet. Vereinfachend wurden nur Fälle mit Alter ≥ 18 Jahren bei Diagnose berücksichtigt, da jeweils die Fallzahl der Erwachsenen von Interesse war. Dementsprechend wird die 5-Jahres-Prävalenz nicht nach Altersgruppen ausgewiesen.

DCO: Death Certificate Only; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Tabelle 6: Histologie der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit Lungenkarzinom

Histologie der Fälle mit Lungenkarzinom und Alter \geq 18 Jahren bei Diagnose	Definition des NSCLC-Kollektivs über ausgewählte Morphologiecodes ^a (Untergrenze der NSCLC-Fallzahl)			Definition des NSCLC-Kollektivs über Abgrenzung vom SCLC-Kollektiv (Obergrenze der NSCLC-Fallzahl)		
	Fallzahl ^b			Fallzahl ^b		
	weiblich	männlich	gesamt	weiblich	männlich	gesamt
NSCLC	63 220	129 273	192 493	72 376	146 288	218 664
SCLC ^c	15 969	27 074	43 043	15 969	27 074	43 043
nicht zugeordnet ^d	9 156	17 015	26 171	–	–	–
gesamt	88 345	173 362	261 707	88 345	173 362	261 707

a: Auswahl der morphologischen Codes der NSCLC-Typen in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis [11,12]
b: ohne DCO Fälle (n = 42 205)
c: Morphologiecodes 8041/3 bis 8045/3
d: Bei der Ermittlung der Untergrenze wurden Fälle nicht zugeordnet, die weder einen der SCLC-Codes noch einen der in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis [11,12] ausgewählten NSCLC-Codes aufwiesen. Bei der Obergrenze wurden diese zu NSCLC hinzugezählt.
DCO: Death Certificate Only; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

Tabelle 7: Histologie der erfassten Fälle der 5-Jahres-Prävalenz 2013 mit Lungenkarzinom

Histologie der Fälle mit Lungenkarzinom und Alter \geq 18 Jahren am 31.12.2013 ^a	Definition des NSCLC-Kollektivs über ausgewählte Morphologiecodes ^b (Untergrenze der NSCLC-Fallzahl)			Definition des NSCLC-Kollektivs über Abgrenzung vom SCLC-Kollektiv (Obergrenze der NSCLC-Fallzahl)		
	Fallzahl			Fallzahl		
	weiblich	männlich	gesamt	weiblich	männlich	gesamt
NSCLC	22 651	39 097	61 748	25 024	42 547	67 571
SCLC ^c	3818	5067	8885	3818	5067	8885
nicht zugeordnet ^d	2373	3450	5823	–	–	–
gesamt	28 842	47 614	76 456	28 842	47 614	76 456

a: Stichtag der 5-Jahres-Prävalenz ist der 31.12.2013. Die Einteilung auf Basis der Morphologiecodes bezieht sich jedoch auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose (Fallmeldung).
b: Auswahl der morphologischen Codes der NSCLC-Typen in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis [11,12]
c: Morphologiecodes 8041/3 bis 8045/3
d: Bei der Ermittlung der Untergrenze wurden Fälle nicht zugeordnet, die weder einen der SCLC-Codes noch einen der in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis [11,12] ausgewählten NSCLC-Codes aufwiesen. Bei der Obergrenze wurden diese zu NSCLC hinzugezählt.
NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

Tabelle 8: Stadienverteilung der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit NSCLC

UICC-Stadium der Fälle mit NSCLC und Alter \geq 18 Jahren bei Diagnose	Definition des NSCLC-Kollektivs über ausgewählte Morphologiecodes (Untergrenze der NSCLC-Fallzahl)			Definition des NSCLC-Kollektivs über Abgrenzung vom SCLC-Kollektiv (Obergrenze der NSCLC-Fallzahl)		
	Fallzahl ^a			Fallzahl ^a		
	weiblich	männlich	gesamt	weiblich	männlich	gesamt
IA	4062	6487	10 549	4397	6978	11 375
IB	2034	3976	6010	2150	4145	6295
IB / IIA ^b	388	950	1338	425	1023	1448
IIA	1631	3934	5565	1711	4100	5811
IIA / IIB ^b	105	366	471	117	390	507
IIB	1384	3523	4907	1468	3670	5138
IIIA	4490	10 391	14 881	4744	10 869	15 613
IIIB	2932	7490	10 422	3154	7903	11 057
IV	19 013	35 990	55 003	21 219	40 268	61 487
TNM keine Angabe	9720	19 215	28 935	12 675	24 650	37 325
TNM nicht eingeteilt	8062	15 902	23 964	9357	18 121	27 478
gesamt	53 821	108 224	162 045	61 417	122 117	183 534
<p>a: Dies beinhaltet die Fälle, bei denen laut Datensatz die 7. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren zugrunde gelegt wurde. Fälle mit der 4., 5. oder 6. Auflage sind nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Der Fall befand sich bei Diagnose in einem der genannten UICC-Stadien.</p> <p>NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; TNM: Tumor, Node, Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control</p>						

Tabelle 9: Histologie der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit NSCLC in Stadium IIIB oder IV

Histologie der Fälle ^a mit NSCLC in Stadium IIIB / IV und Alter \geq 18 Jahren bei Diagnose	Definition des NSCLC-Kollektivs über ausgewählte Morphologiecodes (Untergrenze der NSCLC-Fallzahl)			Definition des NSCLC-Kollektivs über Abgrenzung vom SCLC-Kollektiv (Obergrenze der NSCLC-Fallzahl)		
	Fallzahl			Fallzahl		
	weiblich	männlich	gesamt	weiblich	männlich	gesamt
Adenokarzinome	15 432	23 727	39 159	15 432	23 727	39 159
adenosquamöse Karzinome	310	745	1055	310	745	1055
großzellige Karzinome	635	1460	2095	635	1460	2095
andere NSCLC-Typen ^b	326	497	823	326	497	823
NSCLC ohne nähere Angaben ^c	1711	3569	5280	1711	3569	5280
Plattenepithelkarzinome	3531	13 482	17 013	3531	13 482	17 013
andere Morphologiecodes ^d	–	–	–	2428	4691	7119
gesamt	21 945	43 480	65 425	24 373	48 171	72 544
<p>a: Auswahl der morphologischen Codes in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis [11,12] b: sarkomatoide Karzinome, Karzinoide und Karzinome vom Speicheldrüsentyp c: unspezifischer Morphologiecode 8046/3 d: Fälle, die keinen der in Anlehnung an Publikationen von Petersen und Travis [11,12] ausgewählten NSCLC-Codes aufwiesen. Bei der Untergrenze der Fallzahl des NSCLC-Kollektivs wurden diese nicht berücksichtigt. NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom</p>						

Anhang C – Auswertungen zum Melanom

Tabelle 10: Erfasste Inzidenz des Melanoms

Alter bei Diagnose in Jahren	Fallzahl ^a in den Diagnosejahren							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	gesamt	weiblich
0–17	65	86	52	48	46	42	339	175
18–39	2216	2336	2317	2156	2160	1877	13 062	8646
40–59	5951	6065	6448	6485	6661	6201	37 811	20 891
60–79	8407	8444	9094	9279	9392	9260	53 876	21 840
≥ 80	2150	2273	2441	2554	2678	2602	14 698	7450
gesamt	18 789	19 204	20 352	20 522	20 937	19 982	119 786	59 002

a: inklusive DCO-Fälle (n = 2076)
DCO: Death Certificate Only

Tabelle 11: Erfasste 5-Jahres-Prävalenz des Melanoms 2013

Alter am 31.12.2013 in Jahren	Fallzahl ^a		
	weiblich	männlich	gesamt
0–17	81	83	164
18–39	6029	2920	8 949
40–59	16 391	12 053	28 444
60–79	17 038	23 382	40 420
≥ 80	5 504	5 778	11 282
gesamt	45 043	44 216	89 259

a: Als DCO gekennzeichnete Fälle, bei denen das Sterbedatum nicht dem Diagnosedatum entsprach, wurden nicht abgezogen. Deren Anzahl war jedoch vernachlässigbar gering (n < 10).
DCO: Death Certificate Only

Tabelle 12: Geschätzte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2013 des Melanoms

Geschlecht	Diagnose-jahre	Korrigierte Inzidenz ^a (Alter ≥ 18 Jahre bei Diagnose)	Einbezogenes Überleben nach Diagnose ^b zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz 2013		5-Jahres-Prävalenz 2013 ^c (Alter ≥ 18 Jahre am 31.12.2013)
weiblich	2009	10 342	4,5-Jahres-Überleben	0,8530	8822
	2010	10 573	3,5-Jahres-Überleben	0,8949	+ 9462
	2011	11 018	2,5-Jahres-Überleben	0,9122	+ 10 051
	2012	10 637	1,5-Jahres-Überleben	0,9386	+ 9984
	2013	10 789	0,5-Jahres-Überleben	0,9821	+ 10 596
	2009–2013	–	–	–	= 48 915
	2014	10 286	–	–	–
männlich	2009	10 341	4,5-Jahres-Überleben	0,7952	8223
	2010	10 451	3,5-Jahres-Überleben	0,8410	+ 8789
	2011	11 020	2,5-Jahres-Überleben	0,8548	+ 9420
	2012	10 724	1,5-Jahres-Überleben	0,918	+ 9845
	2013	11 276	0,5-Jahres-Überleben	0,9661	+ 10 894
	2009–2013	–	–	–	= 47 171
	2014	10 899	–	–	–
gesamt	2009	20 683	–	–	–
	2010	21 024	–	–	–
	2011	22 038	–	–	–
	2012	21 361	–	–	–
	2013	22 065	–	–	–
	2009–2013	–	–	–	= 96 086
	2014	21 185	–	–	–

a: Der Schätzung wurde eine korrigierte Inzidenz zugrunde gelegt. Diese ergab sich aus der Multiplikation der offiziellen Schätzung des ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [8] mit dem geschlechtsspezifischen Anteil der Erwachsenen im jeweiligen Diagnosejahr laut der erfassten Fallzahl des Scientific Use Files. Es wurde auf ganze Zahlen gerundet.

b: Das Überleben (Kaplan-Meier-Schätzer) bezieht sich nur auf Fälle mit Alter ≥ 18 Jahren bei Diagnose aus ausgewählten Bundesländern (Referenzregion: Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Sachsen). DCO-Fälle fanden keine Berücksichtigung.

c: Die 5-Jahres-Prävalenz wurde in Anlehnung an die Methode nach Pisani berechnet [5-7]. Je Diagnosejahr wurde das Überleben mit der Inzidenz multipliziert. Es wurde auf ganze Zahlen gerundet. Vereinfachend wurden nur Fälle mit Alter ≥ 18 Jahren bei Diagnose berücksichtigt, da jeweils die Fallzahl der Erwachsenen von Interesse war. Dementsprechend wird die 5-Jahres-Prävalenz nicht nach Altersgruppen ausgewiesen.

DCO: Death Certificate Only; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Tabelle 13: Stadienverteilung der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit Melanom

AJCC-Stadium der Fälle mit Melanom und Alter \geq 18 Jahren bei Diagnose	Fallzahl ^a		
	weiblich	männlich	gesamt
IA / IB ^b	1698	1515	3213
IA	11 341	10 954	22 295
IB	4629	4693	9322
IB / IIA ^b	215	228	443
IIA	1608	1829	3437
IIA / IIB ^b	128	120	248
IIB	1091	1455	2546
IIB / IIC ^b	62	84	146
IIC	702	1004	1706
IIIA / IIIB/ IIIC ^b	477	642	1119
IIIA	356	463	819
IIIB	578	813	1391
IIIC	428	583	1011
IV	949	1408	2357
TNM keine Angabe	6891	6622	13 513
TNM nicht eingeteilt ^c	17 163	17 497	34 660
gesamt	48 316	49 910	98 226

a: Dies beinhaltet die Fälle, bei denen laut Datensatz die 7. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren zugrunde gelegt wurde. Fälle mit der 4., 5. oder 6. Auflage sind nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht enthalten sind Fälle mit der 7. Auflage, die als DCO-Fälle gekennzeichnet wurden (n = 1569).

b: Der Fall befand sich bei Diagnose in einem der genannten AJCC-Stadien.

c: inklusive AJCC-Stadium 0 (aufgrund der geringen Fallzahl n < 10 nicht gesondert dargestellt)

AJCC: American Joint Committee on Cancer

Anhang D – Auswertungen zur ALL

Tabelle 14: Erfasste Inzidenz der ALL

Alter bei Diagnose in Jahren	Fallzahl ^a in den Diagnosejahren							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	gesamt	weiblich
0–17	445	441	471	415	418	334	2524	1104
18–39	125	132	124	122	126	120	749	256
40–59	147	140	130	119	126	118	780	347
60–79	166	131	155	170	143	151	916	454
≥ 80	48	49	51	53	39	44	284	174
gesamt	931	893	931	879	852	767	5253	2335
a: inklusive DCO-Fälle (n = 313) DCO: Death Certificate Only								

Tabelle 15: Erfasste 5-Jahres-Prävalenz der ALL 2013

Alter am 31.12.2013 in Jahren	Fallzahl ^a		
	weiblich	männlich	gesamt
0–17	844	1045	1889
18–39	205	369	574
40–59	162	228	390
60–79	160	137	297
≥ 80	22	16	38
gesamt	1393	1795	3188
a: keine als DCO gekennzeichneten Fälle enthalten DCO: Death Certificate Only			

Tabelle 16: Geschätzte Inzidenz der ALL

Diagnosejahr	Korrigierte Inzidenz (Alter \geq 18 Jahren bei Diagnose) ^{a, b}		
	weiblich	männlich	gesamt
2009	247	301	548
2010	211	305	516
2011	234	285	519
2012	248	277	525
2013	233	285	518
2014	254	315	569

a: Es wurde eine korrigierte Inzidenz ermittelt. Diese ergab sich aus der Multiplikation der offiziellen Schätzung des ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [8] mit dem geschlechtsspezifischen Anteil der Erwachsenen im jeweiligen Diagnosejahr laut der erfassten Fallzahl des Scientific Use Files. Es wurde auf ganze Zahlen gerundet.

b: Es wurde keine Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz gemäß der Methode nach Pisani [5,7] durchgeführt aufgrund der in manchen Altersgruppen sehr geringen Fallzahl in der für das Überleben herangezogenen Referenzregion.

ALL: akute lymphatische Leukämie; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Tabelle 17: Einteilung der erfassten Fälle der Inzidenz 2009 bis 2014 mit ALL

Zelllinie ^a der Fälle mit ALL und Alter \geq 18 Jahren bei Diagnose	Fallzahl ^b		
	weiblich	männlich	gesamt
B-Zell	514	594	1108
T-Zell	121	256	377
unbekannt	432	512	944
gesamt	1067	1362	2429

a: Die Einteilung basierte auf der Variable des Zelltyps und den Morphologiecodes (9836/3 = B-Zell, 9837/3 = T-Zell, 9835/3 = unspezifisch). Unbekannt war die Zelllinie zum einen bei Fällen, die sowohl den Morphologiecode 9835/3 als auch eine fehlende Angabe beim Zelltyp aufwiesen. Zum anderen wurden Fälle mit widersprüchlichen Angaben (z. B. B-Zell laut Zelltyp und T-Zell laut Morphologiecode) zu den Fällen mit unbekannter Zelllinie gezählt. Dies betraf jedoch nur eine sehr geringe Anzahl ($n < 10$).

b: ohne DCO-Fälle ($n = 300$)

DCO: Death Certificate Only

Tabelle 18: Einteilung der erfassten Fälle der 5-Jahres-Prävalenz 2013 mit ALL

Zelllinie^a der Fälle mit ALL und Alter ≥ 18 Jahren am 31.12.2013^b	Fallzahl		
	weiblich	männlich	gesamt
B-Zell	264	347	611
T-Zell	63	158	221
unbekannt	222	245	467
gesamt	549	750	1299

a: Die Einteilung basierte auf der Variable des Zelltyps und den Morphologiecodes (9836/3 = B-Zell, 9837/3 = T-Zell, 9835/3 = unspezifisch). Unbekannt war die Zelllinie zum einen bei Fällen, die sowohl den Morphologiecode 9835/3 als auch eine fehlende Angabe beim Zelltyp aufwiesen. Zum anderen wurden Fälle mit widersprüchlichen Angaben (z. B. B-Zell laut Zelltyp und T-Zell laut Morphologiecode) zu den Fällen mit unbekannter Zelllinie gezählt. Dies betraf jedoch nur eine sehr geringe Anzahl (n < 10).

b: Stichtag der 5-Jahres-Prävalenz ist der 31.12.2013. Die Einteilung zur jeweiligen Zelllinie bezieht sich jedoch auf die Angaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Fallmeldung).