



IQWiG-Berichte – Nr. 943

**Nutzung von BARMER-
Versorgungsdaten im
Verfahren der
Dossierbewertung des IQWiG**

Arbeitspapier

Auftrag: GA17-04
Version: 1.0
Stand: 06.07.2020

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzung von BARMER-Versorgungsdaten im Verfahren der Dossierbewertung des IQWiG

Auftraggeber:

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Interne Auftragsnummer:

GA17-04

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

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich. Des Weiteren dankt das IQWiG der BARMER für die Bereitstellung des Zugangs zum Wissenschafts-Data-Warehouse.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Min Ripoll
- Lutz Altenhofen
- Moritz Felsch
- Sarah Mostardt
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Asthma, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Hypertonie – Pulmonale, Routinedatenanalyse, Sekundärdatenanalyse, Krankenversicherung, Deutschland, Epidemiologie

Keywords: Asthma, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Hypertension – Pulmonary, Secondary Data Analysis, Insurance – Health, Germany, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Kurzfassung	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
4 Methoden	5
4.1 Daten der BARMER als Datenbasis	5
4.1.1 Vertragliche Grundlage	6
4.1.2 Datensatzbeschreibung	6
4.2 Teilziel a: Methodische Herleitung und Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	7
4.2.1 Bestimmung der Nennerpopulation.....	7
4.2.2 Gemeinsame Auswahlkriterien für die Zählerpopulation	8
4.2.3 Spezifische Auswahlkriterien für COPD.....	9
4.2.3.1 Grundlagen	9
4.2.3.2 Zielpopulation.....	10
4.2.3.3 Aufgreifkriterien für COPD.....	10
4.2.3.4 Aufgreifkriterien für die Schweregradeinteilung.....	11
4.2.3.5 Aufgreifkriterien für Exazerbationen.....	12
4.2.4 Spezifische Auswahlkriterien für PAH	13
4.2.4.1 Grundlagen	13
4.2.4.2 Zielpopulation.....	14
4.2.4.3 Aufgreifkriterien für PAH und die WHO-Funktionsklasse.....	14
4.2.5 Spezifische Auswahlkriterien für Asthma bronchiale.....	15
4.2.5.1 Grundlagen	15
4.2.5.2 Zielpopulation.....	16
4.2.5.3 Aufgreifkriterium Asthma und Operationalisierung des Schweregrads.....	18
4.2.5.4 Inhalative Kortikosteroide + lang wirksame Beta2-Sympathomimetika.....	18
4.2.5.5 Hohe ICS-Tagesdosis	19
4.2.5.6 Eosinophilie	19
4.2.5.7 Unkontrolliertes Asthma.....	19

4.2.5.8	IgE-Teilpopulation.....	20
4.2.6	Datenauswertung	20
4.2.7	Umgang mit widersprüchlichen oder fehlenden Daten	22
4.3	Teilziel b: Vergleich der Ergebnisse der eigenen Analyse mit den Angaben in den Dossiers	22
4.4	Teilziel c: Prüfung der Nutzbarkeit der Daten und Ermittlung des Arbeitsaufwands für die Auswertungen	22
5	Ergebnisse.....	23
5.1	Teilziel a: Methodische Herleitung und Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
5.1.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	23
5.1.2	Pulmonale arterielle Hypertonie.....	25
5.1.3	Asthma bronchiale.....	25
5.2	Teilziel b: Vergleiche der Ergebnisse der eigenen Analyse mit den Angaben in den Dossiers.....	26
5.2.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	26
5.2.2	Pulmonale arterielle Hypertonie.....	28
5.2.3	Asthma bronchiale.....	29
5.3	Teilziel c: Prüfung der Nutzbarkeit der Daten und Ermittlung des Arbeitsaufwands für die Auswertungen	31
6	Diskussion.....	33
6.1	Bestimmung der Nennerpopulation	33
6.2	Bestimmung der Zählerpopulation	33
6.3	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.....	33
6.3.1	Einordnung der COPD-Prävalenz	33
6.3.2	Einordnung der COPD-Schweregrade	36
6.3.3	Einordnung der COPD-Exazerbationen	38
6.4	Einordnung der Ergebnisse zur PAH	38
6.5	Einordnung der Ergebnisse zu Asthma bronchiale.....	39
6.6	Nutzbarkeit der Daten für weitere Fragestellungen.....	43
7	Fazit.....	46
8	Literatur	47
	Anhang A – Ergänzende Tabellen zu ICS	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schweregrad der Obstruktion einer COPD nach GOLD	9
Tabelle 2: ICD-10-Codes für die Indikation COPD.....	10
Tabelle 3: Gegenüberstellung der Grenzwerte des FEV ₁ in der Zielpopulation und im ICD-10.....	11
Tabelle 4: Aufgreifkriterien der Schweregrade auf Basis der Unter-codes der Diagnosegruppe J44.- in der ICD-10-Version	12
Tabelle 5: Funktionelle Klassifikation der PAH.....	13
Tabelle 6: Therapiestufen des Asthmas und deren Bezeichnung laut GINA-Leitlinie (Jahr 2016).....	16
Tabelle 7: Beurteilung der Symptomkontrolle nach der GINA-Leitlinie	20
Tabelle 8: Anzahl der durchgängig versicherten Erwachsenen im Datensatz des WDWH und Anzahl der GKV-versicherten Erwachsenen in Deutschland als Basis der Hochrechnungen für die Jahre 2015 bis 2017.....	23
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Schweregraden der COPD im Datensatz des WDWH der Jahre 2015 bis 2017	24
Tabelle 10: Auf die GKV-Versichertengemeinschaft hochgerechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Schweregraden der COPD der Jahre 2015 bis 2017	24
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer PAH und WHO-Funktionsklassen II bis III im Datensatz des WDWH der Jahre 2015 bis 2017 und Hochrechnung auf die Gesamtzahl der gesetzlich Krankenversicherten.....	25
Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale im Datensatz des WDWH der Jahre 2015 bis 2017 und Hochrechnung auf die Gesamtzahl der gesetzlich Krankenversicherten.....	26
Tabelle 13: Gegenüberstellung der Prävalenzangaben aus der BOLD-Studie und der Auswertung des Datensatzes des WDWH für die Indikation COPD.....	27
Tabelle 14: Anzahl und Anteil der COPD-Patientinnen und Patienten mit Schweregrad III und IV und mit ≥ 2 Exazerbationen im Datensatz des WDWH der Jahre 2015 bis 2017 und nach Hochrechnung auf Erwachsene in der GKV im Vergleich zu den Angaben im Disease-Management-Programm COPD in der Region Nordrhein	28
Tabelle 15: Angaben zur Zielpopulation in Dossiers zur Indikation PAH im Vergleich zu den Ergebnissen der Auswertung des Datensatzes des WDWH.....	29
Tabelle 16: Gegenüberstellung der Prävalenzangaben in Dossiers aus dem Betrachtungszeitraum 2011 bis 2018 und Vergleich mit der Auswertung des Datensatzes des WDWH für die Indikation Asthma bronchiale	30
Tabelle 17: Vergleichende Darstellung der Ergebnisse und Selektionskriterien zur Indikation COPD im Datensatz des WDWH und der Routinedatenanalyse von Akmatov et al. (2019)	35

Tabelle 18: Vergleichende Darstellung der Ergebnisse und Selektionskriterien zur Indikation Asthma im Datensatz des WDWH und der Routinedatenanalyse von Akmatov et al. (2018)	41
Tabelle 19: Niedrige, mittlere und hohe Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen nach GINA ...	54
Tabelle 20: Niedrige, mittlere und hohe Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen nach dem Hausarzt-Handbuch Asthma bronchiale und COPD	54
Tabelle 21: Hohe Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen nach der ERS/ATS-Leitlinie	55
Tabelle 22: Niedrige, mittlere und hohe sowie höchste Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen nach NVL.....	55
Tabelle 23: DDDs der ICS nach der amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017	56
Tabelle 24: ATC-Codes der ausgewählten Wirkstoffe nach der amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017	57

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Anteil der BARMER-Versicherten an der Bevölkerung nach Ländern am
31. Dezember 2012 6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BVA	Bundesversicherungsamt
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DDD	Defined daily Dose
DEGS1	erste Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonisten
ERS/ATS	European Respiratory Society /American Thoracic Society
FEV ₁	Forced Expiratory Pressure in 1 Second (Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, deutsche Fassung
ICS	inhalatives Kortikosteroid
IgE	Immunglobulin E
I.E.	Internationale Einheit
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KM 6 GKV-Mitgliederstatistik	Mitgliederstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung nach dem Formblatt KM (Krankenversicherung Mitglieder) 6
LABA	Long-acting Beta2-Agonists (lang wirksame Beta2-Agonisten, lang wirksame Beta2-Sympathomimetika)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
Morbi-RSA	morbiditätsadjustierter Risikostrukturausgleich
OCS	orales Kortikosteroid
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RSA	Risikostrukturausgleich
SABA	Short-acting Beta2-Agonists (kurz wirksame Beta2-Agonisten, kurz wirksame Beta2-Sympathomimetika)
SAS	Statistical Analysis System
SGB V	Sozialgesetzbuch V
WDWH	Wissenschafts-Data-Warehouse
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Kurzfassung

Im Rahmen dieses Generalauftrags wurde untersucht, ob sich BARMER-Versorgungsdaten nutzen lassen, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu bestimmen, für die in ausgewählten Indikationen eine Therapie mit bestimmten Wirkstoffen infrage kommt.

Fragestellung

Die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach § 35a SGB V erfordert auch die Beurteilung der in den Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereichten Unterlagen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein Wirkstoff infrage kommt (GKV-Zielpopulation).

Das Ziel dieses Generalauftrags ist die Prüfung der Validität der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf der Basis von BARMER-Versorgungsdaten sowie der Nutzbarkeit der Daten.

Daraus ergeben sich folgende 3 Teilziele:

- a) methodische Herleitung und Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (auf Grundlage der Prävalenz und ggf. Inzidenz) für ausgewählte Indikationsgebiete, für die in der Vergangenheit durch den pU Dossiers zu neuen Arzneimitteln im Rahmen des AMNOG-Verfahrens beim G-BA eingereicht wurden
- b) Vergleich der im Rahmen der eigenen Analyse gewonnenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit den entsprechenden Angaben in den Dossiers
- c) Prüfung der Nutzbarkeit der Daten für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mithilfe von Versorgungsdaten und Ermittlung des Arbeitsaufwands für die Auswertungen

Methoden

In Deutschland fließen Daten zu allen von den gesetzlich krankenversicherten Personen während eines Jahres in Anspruch genommenen Regelleistungen der GKV bei den jeweils zuständigen gesetzlichen Krankenkassen zusammen. Diese enthalten somit Diagnose- und alle Leistungsdaten und Angaben zu eingelösten Verordnungen von Arznei- sowie von Heil- und Hilfsmitteln.

Die BARMER stellt Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auf Antrag den Zugang zu einem pseudonymisierten Datenbestand (Wissenschafts-Data-Warehouse [WDWH]) von ca. 8,6 Millionen Versicherten dieses Kassenverbands im Rahmen eines Terminalzugriffs bereit. Das WDWH bietet damit die Möglichkeit, die jeweils über ein Versichertenpseudonym miteinander verknüpften Daten zur ambulanten sowie stationären Versorgung, zu Arzneimitteln, Heil- und Hilfsmitteln, zur Rehabilitation, Pflege, Arbeitsunfähigkeit / Lohnersatzleistungen sowie zu pseudonymisierten Versichertendaten quer- und längsschnittlich auszuwerten.

Bei der Datenauswertung ging es darum, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit ausgewählten Erkrankungen in 3 Leistungsjahren zu bestimmen. Dafür wurde zunächst die Zielpopulation der jeweiligen Indikation festgelegt und anschließend wurden daraus die Patientencharakteristika abgeleitet. Bei der Auswahl der Indikationen sowie der Definition der Zielpopulation war entscheidend, inwiefern sich die Patientencharakteristika in der Datenauswertung operationalisieren ließen. Von besonderem Interesse war außerdem der Umfang bestimmter Subgruppen von Patientinnen und Patienten, die aufgrund spezifischer Verordnungen Gegenstand von Erörterungen im Rahmen der AMNOG-Verfahren des G-BA waren.

Bei der Datenauswertung wurde zunächst die Prävalenz der jeweiligen zugrunde liegenden Erkrankung berechnet und entsprechend der Verteilung nach Alter und Geschlecht auf die GKV-Bevölkerung in Deutschland standardisiert. Datengrundlage bildete der zum Zeitpunkt der Datenauswertung aktuellste Datenstand (Daten des Jahres 2017) sowie die beiden vorherigen Jahre 2015 und 2016.

Es wurden 3 verschiedene Indikationen ausgewählt:

- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)
- Asthma bronchiale

Zum einen wurden Indikationsgebiete selektiert, in denen in den Dossiers bereits die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis von Routinedatenanalysen erfolgte (gewähltes Beispiel: PAH). Zum anderen wurden Indikationsgebiete ausgewählt, in denen die relevanten Patientengruppen auf Basis der in den Routinedaten enthaltenen Informationen voneinander abgrenzbar sind (gewähltes Beispiel: Asthma; hierbei handelt es sich um Patientengruppen mit bestimmter medikamentöser Therapie). Schließlich wurde ein Indikationsgebiet herausgegriffen, bei dem die bisherigen Angaben zu den Patientenzahlen auf unsicheren Datenquellen beruhten und in dem in der nächsten Zeit weitere Dossiers zu erwarten sind (gewähltes Beispiel: COPD).

Nachdem für die ausgewählten Indikationen die Schätzungen zur Prävalenz in den 3 Betrachtungsjahren sowie darauf basierend zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vorgenommen worden sind, wurden diese mit den Angaben in den Dossiers zu den jeweiligen Indikationsgebieten verglichen. Für diesen Vergleich wurden alle Dossiers aus dem jeweiligen Indikationsgebiet berücksichtigt, bei denen im Zeitraum von Anfang 2011 bis Ende 2018 die Bewertungen abgeschlossen wurden.

Das Arbeitspapier wurde auf Grundlage der Auswertungsergebnisse und deren Vergleich zu den Angaben in Dossiers der genannten Indikationsgebiete erstellt. Die Einschätzung zur Nutzbarkeit der verwendeten Datenbasis für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erfolgte vor dem Hintergrund des Arbeitsaufwands pro

Mitarbeiter und des einzuplanenden Zeithorizonts für die Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG-Verfahrens. Des Weiteren wurde analysiert, ob die Nutzung der Datenbasis in Bezug auf weitere für die Dossierbewertung relevante Indikationen sinnvoll erscheint.

Ergebnisse

Für die Indikation COPD wurde auf Basis der BARMER-Versorgungsdaten eine Prävalenz von 3,56 % im Jahr 2015 bzw. von 4,13 % in den Jahren 2016 und 2017 berechnet. Dies entspricht hochgerechnet jeweils 2 199 158 (2015), 2 574 279 (2016) sowie 2 603 207 (2017) erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COPD in der GKV. Diese Ergebnisse zur Prävalenz weichen stark von den entsprechenden Ergebnissen ab, die in den Dossiers des gewählten Betrachtungszeitraums in dieser Indikation berichtet wurden. Hierin findet sich basierend auf der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie eine Prävalenz von 13,2 %. Auch bei Einschränkung auf Versicherte im Alter von ≥ 40 Jahren in Anlehnung an die Einschlusskriterien der BOLD-Studie ergab sich eine im Vergleich deutlich niedrigere Prävalenz von 5,17 % im Jahr 2015, 6,04 % im Jahr 2016 sowie 6,09 % im Jahr 2017. Des Weiteren wurde auf Basis der BARMER-Versorgungsdaten der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen bei den Schweregraden III und IV ermittelt. Die Ergebnisse (beispielsweise im Jahr 2015: 19,85 % mit COPD-Schweregrad III und 21,87 % mit COPD-Schweregrad IV) weichen im Vergleich zu einer in den entsprechenden Dossiers häufig zitierten Studie ebenfalls deutlich ab. Bei dieser Studie handelt es sich um die Ergebnisse aus dem Disease-Management-Programm COPD im Jahr 2010 in der Region Nordrhein, in welcher sich ein Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ICS-Behandlung in COPD-Schweregrad III von 55,4 % und in COPD-Schweregrad IV von 63,8 % ergab. Diese Studie wurde in Dossiers zitiert, um über das Vorliegen einer ICS-Behandlung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen bei den Schweregraden III und IV zu operationalisieren.

Für die Indikation PAH betrug die Prävalenz 1,25 von 10 000 im Jahr 2015 und 1,30 von 10 000 im Jahr 2016 sowie 1,57 von 10 000 im Jahr 2017. Hierbei waren Patientinnen und Patienten mit einer Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklasse II bis III eingeschlossen. Dies entspricht hochgerechnet 7723 (2015), 8099 (2016) und 9873 (2017) erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Diese Ergebnisse liegen in ähnlicher Größenordnung wie die Obergrenzen der Patientenzahlen in den betrachteten Dossiers.

Für die Indikation Asthma bronchiale wurde auf Basis der eigenen Analysen eine Prävalenz von 5,02 % im Jahr 2015, 5,75 % im Jahr 2016 und 5,79 % im Jahr 2017 berechnet. Dies entspricht hochgerechnet jeweils 3 103 251 (2015), 3 588 181 (2016) und 3 645 469 (2017) erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale in der GKV. Diese Ergebnisse lagen in ähnlicher Größenordnung wie die Angaben in den betrachteten Dossiers. Für die Immunglobulin-E-Teilpopulation wurde im Rahmen dieses Arbeitspapiers für die Jahre 2015, 2016 und 2017 eine Anzahl von jeweils 2922, 3136 und 3757 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV bestimmt. Insgesamt lagen diese Ergebnisse innerhalb der im Dossier zu

Mepolizumab angegebenen Spanne für die Patientenzahl sowie in ähnlicher Größenordnung wie die im Dossier zu Reslizumab angegebene Obergrenze.

Die Nutzbarkeit der BARMER-Versorgungsdaten hängt von verschiedenen Faktoren ab. Ein wichtiger Aspekt dabei ist, inwieweit sich eine Erkrankung über einen eindeutigen Diagnosecode erfassen lässt, wobei ggf. zur Diagnosevalidierung zusätzliche Verordnungsdaten hinzugezogen werden müssten. Angaben zu einigen weiteren Kriterien (z. B. Eosinophilie), die notwendig waren, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu ermitteln, ließen sich nicht anhand von Routinedaten gewinnen. Der Arbeitsaufwand im vorliegenden Projekt fiel bei dieser erstmaligen Verwendung der betrachteten Datenbasis vergleichsweise hoch aus. Eine Standardisierung der Auswertungsverfahren könnte eine Bearbeitung in zukünftigen Anwendungsgebieten beschleunigen.

Fazit

Die BARMER-Versorgungsdaten stellen eine mögliche Quelle zur Plausibilisierung von Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eines zu bewertenden Arzneimittels im Rahmen des AMNOG-Verfahrens dar.

Ihre Stärke liegt darin, dass auf dieser Grundlage in Ermangelung von oder als Ergänzung zu Angaben in der Literatur transparente Herleitungen zur Anzahl der für die Anwendung eines Wirkstoffes infrage kommenden Versicherten bzw. zu Teilschritten der Berechnung der Patientenzahlen vorgenommen werden können. Allerdings wird die Aussagekraft dadurch beschränkt, dass in diesem Datensatz allein abrechnungsbegründende Umstände und abrechnungsrelevante Leistungen repräsentiert sind.

Der vergleichsweise hohe Aufwand bei dieser erstmaligen Verwendung der Datenbasis könnte sich im Fall einer erneuten Nutzung aufgrund spezifischer Vorerfahrungen im Umgang mit der Datenauswertung reduzieren. Außerdem erscheinen weitere Anträge zur Nutzung der BARMER-Versorgungsdaten unabhängig von laufenden Bewertungen denkbar, um Untersuchungen zur Patientenzahl für ausgewählte Indikationen und zur Unterstützung der Kostenbestimmungen von Gesundheitsleistungen vorzunehmen. Auf diese Weise könnten die Daten zumindest im Hinblick auf vielfach zu betrachtende Anwendungsgebiete im AMNOG-Verfahren zur Plausibilisierung beitragen.

1 Hintergrund

Die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach § 35a SGB V, mit der das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt wird, erfordert auch die Beurteilung der in den Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereichten Unterlagen zu neu auf dem Markt auftretenden Arzneimitteln hinsichtlich versorgungsepidemiologischer und gesundheitsökonomischer Angaben.

Die pUs sind u. a. verpflichtet, neben der Beschreibung des Zusatznutzens des Arzneimittels auch Angaben zum Umfang der Zielpopulation, d. h. zur Anzahl aller Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit der zugrunde liegenden Erkrankung, zu machen. Diese Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beruht auf Prävalenz- bzw. Inzidenzschätzungen für spezifische Patientengruppen.

Die Plausibilität und Validität dieser Angaben des pU wird durch das IQWiG untersucht. Da die pUs über keine vollständigen Übersichten über Diagnosen und Leistungen der GKV-Bevölkerung verfügen, geben sie z. B. in bestimmten Indikationsgebieten die gesamte Bestimmung der Zielpopulation oder einzelner Teilschritte an kommerzielle Einrichtungen in Auftrag. Diese Einrichtungen werten u. a. Daten aus administrativen (primär leistungsbezogenen) Datenquellen aus, diese Auswertungen werden als „Routinedatenanalysen“ bezeichnet. Routinedatenanalysen können Limitationen unterliegen, da die vorgenommenen Auswertungen über den ursprünglichen Verwendungszweck der Datenquellen hinausgehen: Wichtige Limitationen ergeben sich z. B. für erfasste Diagnosen. Diese sind nicht unabhängig vom (ärztlichen) Codierverhalten und von ordnungspolitischen Änderungen wie beispielsweise der Umstellung der ICD-10-Klassifikation (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision), von veränderten Aufgreifkriterien des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) oder von technischen Grenzen zu beschreibender klinischer Schweregradausprägungen [1]. Grundsätzlich sind sich die auswertenden Institutionen der zahlreichen methodischen und inhaltlichen Einschränkungen der letztlich weitgehend auf Leistungsdaten beruhenden Abbildung der sogenannten Versorgungswirklichkeit bewusst [2].

In den Routinedatenanalysen, die in den Dossiers dargestellt wurden, variieren zudem im gleichen Indikationsgebiet oftmals die Selektionsstrategien. Als Ergebnis dieser unterschiedlichen Vorgehensweisen zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation fällt auf, dass die Schätzungen zu einem Indikationsgebiet wie z. B. Diabetes mellitus erheblich variieren [3]. Insofern ist eine transparente Beschreibung der verwendeten Datenbanken und der Selektionsstrategien für die Beurteilung der Zahlenangaben in den Dossiers basierend auf Routinedaten unerlässlich.

Allerdings fehlt diese Transparenz bei der Darstellung der ausgewerteten Datenquellen und insbesondere bei der Herleitung der Patientenzahlen in den Dossiers häufig. Auch sind häufig

Einschränkungen der Repräsentativität für alle GKV-Versicherten zu vermuten, die über Adjustierungen oder Gewichtungen auf die Gesamtzahl aller GKV-Versicherten teilweise kompensiert werden sollten. Ferner fehlen bei Hochrechnungen, die den Dossiers zugrunde liegen, zumeist detaillierte Angaben zu den Gewichtungsfaktoren.

Insbesondere aufgrund der beschriebenen Intransparenz in der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basierend auf Routinedatenanalysen und dem Fehlen von Referenzzahlen ist eine Bewertung der Validität und Plausibilität dieser Angaben und der methodischen Vorgehensweise oft nur eingeschränkt möglich. Um die Angaben der pUs seitens des IQWiG umfassender und zuverlässiger kommentieren zu können, bedarf es deshalb einer Möglichkeit, die GKV-Zielpopulation selbst mittels Routinedaten und mit einem nachvollziehbaren Auswertungsvorgehen zu bestimmen.

Hierbei eignet sich nicht jede Indikation für eine valide Bestimmung der Zielpopulation mittels Routinedaten, da sich diese, wie oben beschrieben, in der Regel auf Leistungsdaten gründen, für zahlreiche Erkrankungen aber spezifische klinische Patientencharakteristika als Indikationskriterien vorgegeben sind, die sich gegenwärtig nicht im Leistungsgeschehen abbilden lassen (z. B. genetische Subtypen bei bestimmten Tumorformen).

Somit zielt dieses Projekt vor allem darauf ab, belastbare Referenzzahlen zu 3 geeigneten Indikationen zu ermitteln, die mit den Angaben in bereits vorgelegten Dossiers der pUs verglichen werden können.

2 Fragestellung

Das Ziel dieses Generalauftrags ist die Prüfung der Validität der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf der Basis von BARMER-Versorgungsdaten sowie der Nutzbarkeit der Daten.

Daraus ergeben sich folgende 3 Teilziele:

- a) methodische Herleitung und Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (auf Grundlage der Prävalenz und ggf. Inzidenz) für ausgewählte Indikationsgebiete, für die in der Vergangenheit durch den pU Dossiers zu neuen Arzneimitteln im Rahmen des AMNOG-Verfahrens beim G-BA eingereicht wurden
- b) Vergleich der im Rahmen der eigenen Analyse gewonnenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit den entsprechenden Angaben in den Dossiers
- c) Prüfung der Nutzbarkeit der Daten für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mithilfe von Versorgungsdaten und Ermittlung des Arbeitsaufwands für die Auswertungen

3 Projektverlauf

Die Projektskizze wurde im 3. Quartal 2017 erstellt. Der Datenzugriff war ab dem 2. Quartal 2018 möglich. Die daran anschließende Datenanalyse wurde im 4. Quartal 2019 abgeschlossen. Die Erstellung des Arbeitspapiers erfolgte im 4. Quartal 2019 und im 1. Quartal 2020.

Die Bearbeitung des Projekts wurde durch das Ressort Medizinische Biometrie unterstützt. Auf Basis der Projektskizze wurde ein Arbeitspapier erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Daten der BARMER als Datenbasis

In Deutschland fließen Daten zu allen von den gesetzlich krankenversicherten Personen während eines Jahres in Anspruch genommenen Regelleistungen der GKV bei den jeweils zuständigen gesetzlichen Krankenkassen zusammen. Diese enthalten somit Diagnose- und alle Leistungsdaten und Angaben zu eingelösten Verordnungen von Arznei- sowie von Heil- und Hilfsmitteln. Diese Daten werden jeder und jedem Versicherten auf Basis einer Versichertennummer individuell zugeordnet. Hierzu werden verschiedene Stammdaten von personenbezogenen Angaben zu den Versicherten auch unabhängig von der Inanspruchnahme spezifischer Leistungen beständig gepflegt (z. B. Alter, Geschlecht, Versichertenstatus etc.).

Die abrechnungsrelevanten leistungsbezogenen Daten bilden alle Sektoren der gesetzlichen Krankenversorgung ab und gründen auf standardisierten Katalogen von Diagnosen und Leistungsbeschreibungen gem. § 295 bzw. § 301 SGB V.

Die Daten werden regelhaft auf Kassenartebene zusammengeführt und dort für weitergehende Zwecke weiterverarbeitet. So ist die Krankenkasse mit der Einführung des Morbi-RSA-Verfahrens auch dazu verpflichtet, die versichertenbezogenen Leistungsdaten dem Bundesversicherungsamt 1-mal jährlich auf der Grundlage der Risikostrukturausgleichsverordnung zur Verfügung zu stellen.

Die BARMER stellt Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auf Antrag den Zugang zu einem pseudonymisierten Datenbestand (Wissenschafts-Data-Warehouse [WDWH]) von ca. 8,6 Millionen Versicherten dieses Kassenverbands im Rahmen eines Terminalzugriffs bereit. Das WDWH bietet damit die Möglichkeit, die jeweils über ein Versichertenpseudonym miteinander verknüpften Daten zur ambulanten sowie stationären Versorgung, zu Arzneimitteln, Heil- und Hilfsmitteln, zur Rehabilitation, Pflege, Arbeitsunfähigkeit/Lohnersatzleistungen sowie zu pseudonymisierten Versichertendaten quer- und längsschnittlich auszuwerten. Mit ca. 8,6 Millionen Versicherten entspricht die Datenbasis einem Anteil von knapp 12,3 % aller GKV-Versicherten. Der Anteil der Versicherten, die dieser Versichertengruppe angehören, differiert je nach Bundesland. Wie der nachfolgenden grafischen Darstellung zu entnehmen ist, sind in den nordöstlichen Bundesländern hohe Anteile von BARMER-Versicherten zu erwarten, während in Baden-Württemberg und Bayern der Anteil dieser Versicherten eher unterdurchschnittlich ist.

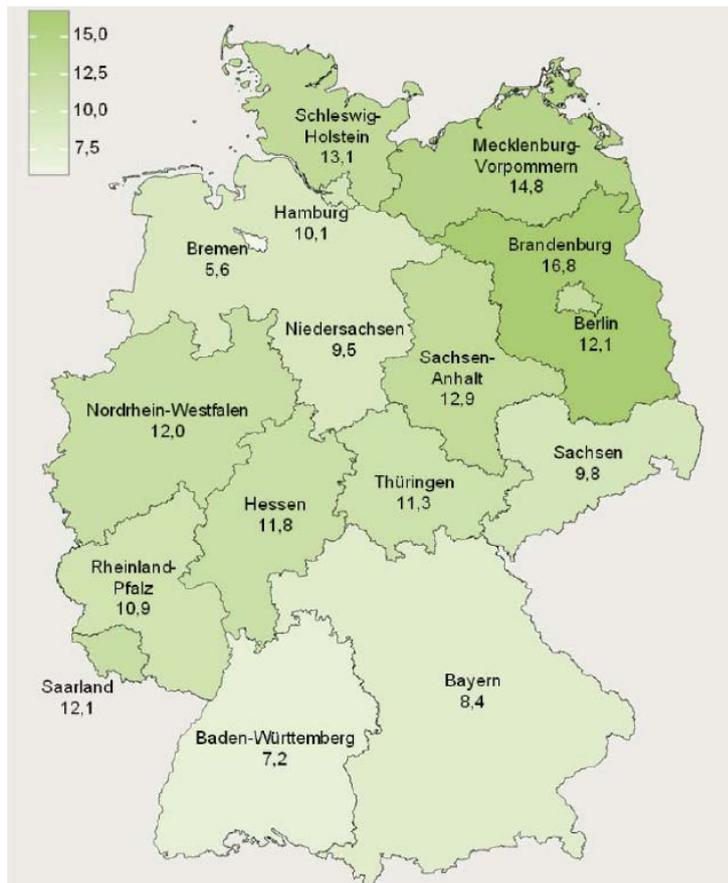


Abbildung 1: Anteil der BARMER-Versicherten an der Bevölkerung nach Ländern am 31. Dezember 2012; Angaben in Prozent [4]

4.1.1 Vertragliche Grundlage

Zur Klärung der Voraussetzungen dieser geplanten Auswertungen schloss die BARMER mit dem IQWiG vor Beginn des Projekts einen Vertrag, der u. a. den Umfang der Analysen, den Verwendungszweck und die Berichterstattung des IQWiG gegenüber der BARMER regelt. Zusätzlich verpflichtete sich das IQWiG zur Einhaltung einer Datenschutzvereinbarung im Umgang und in der Handhabung der Daten des WDWH.

4.1.2 Datensatzbeschreibung

Die Daten des WDWH liegen in einer relationalen Datenbank vor, auf die mittels einer Statistiksoftware (SAS) bzw. mit SQL-basierten Abfragen zugegriffen werden kann. Sie sind in Form von separaten Tabellen pro Jahr organisiert. In den Tabellen zu den Patientenstammdaten sind u. a. Angaben zur Identifikationsnummer, Geburtsdatum, Geschlecht und Versichertenzeit der Patientinnen und Patienten enthalten. Die ambulanten Diagnosedaten auf Basis der ICD-Codierungen entsprechen der amtlichen deutschen Fassung (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, deutsche Fassung [ICD-10-GM], im folgenden ICD-10 genannt) und liegen für die jeweiligen Jahre quartalsweise vor. Tabellen zu den stationären

Daten beinhalten u. a. Aufnahme- und Entlassungsdatum sowie Haupt- und Nebendiagnosen. Tabellen zu den ambulanten Arzneimittelverordnungen beinhalten u. a. verordnete Arzneimittel, Zeitpunkt der Verordnung, Abgabedatum bei der Apotheke, ATC-Codes und Menge der Verordnung in Defined daily Doses (DDD).

4.2 Teilziel a: Methodische Herleitung und Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ziel der Datenauswertung war es, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ausgewählten Erkrankungen in 3 Leistungsjahren zu bestimmen. Von besonderem Interesse war der Umfang bestimmter Subgruppen von Patientinnen bzw. Patienten, die aufgrund ihrer spezifischen Verordnungen Gegenstand von Erörterungen im Rahmen der AMNOG-Verfahren des G-BA waren. Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation der jeweiligen Indikation zu bestimmen, wurde zunächst die Zielpopulation der jeweiligen Indikation definiert und anschließend wurden die relevanten Patientencharakteristika abgeleitet. Bei der Auswahl der Indikationen sowie der Definition der Zielpopulation war entscheidend, inwiefern sich die Patientencharakteristika in der Datenauswertung operationalisieren ließen. Bei der Datenauswertung wurde zunächst die Prävalenz der jeweiligen zugrunde liegenden Erkrankung berechnet, um im nächsten Schritt zu bestimmen, inwiefern es möglich ist, auf Grundlage der Prävalenz die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu schätzen.

Es wurden 3 verschiedene Indikationen ausgewählt:

- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)
- Asthma bronchiale

Zum einen wurden Indikationsgebiete selektiert, in denen in den Dossiers die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis von Routinedatenanalysen erfolgte (PAH). Zum anderen wurden Indikationsgebiete ausgewählt, in denen die zu betrachtenden Patientengruppen möglichst mittels Routinedaten abgrenzbar sind (z. B. Asthma; hierbei handelt es sich um Patientengruppen mit bestimmter medikamentöser Therapie). Schließlich wurde ein Indikationsgebiet herausgegriffen, bei dem die bisherigen Angaben zu den Patientenzahlen auf unsicheren Datenquellen beruhten und in dem in der nächsten Zeit weitere Dossiers zu erwarten sind (COPD).

4.2.1 Bestimmung der Nennerpopulation

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis von Prävalenzschätzungen war es zunächst notwendig, eine Population unter Risiko (Nennerpopulation) zu definieren. Hierbei war es notwendig, eine Eingrenzung vorzunehmen auf solche Versicherte, die bestimmte Versicherungsmindestzeiten erfüllten und für die konsistente Angaben zum Alter und Geschlecht zur Verfügung standen.

Die Datenbasis stellte das zum Zeitpunkt der Datenauswertung aktuellste Jahr 2017 sowie die beiden Vorjahre 2015 und 2016 dar. Entsprechend bildeten alle über 365 Tage (bzw. für das Jahr 2016 über 366 Tage) durchgehend versicherte Personen eines Referenzjahres die jeweilige Basis der Prävalenzbestimmung, wobei die Jahre 2015, 2016 und 2017 separat betrachtet wurden.

In allen 3 Anwendungsgebieten beschränkt sich die Betrachtung der Wirkstoffe auf Erwachsene. Daher wurde die Alterseinschränkung ≥ 18 Jahre im jeweiligen Referenzjahr vorgenommen. Zudem wurden Versicherte bis zu einem Alter von 100 Jahren berücksichtigt. Nicht berücksichtigt wurden alle binnen eines Kalenderjahres verstorbenen Versicherten sowie alle Versicherten, die während eines Kalenderjahres keine Leistungen der GKV beansprucht haben.

4.2.2 Gemeinsame Auswahlkriterien für die Zählerpopulation

Weiterhin war eine Population (Zählerpopulation) zu bestimmen, bei der eine bestimmte Erkrankung vorliegt bzw. ein Krankheitsereignis aufgetreten ist.

In allen 3 betrachteten Indikationen mussten die entsprechenden Diagnosecodes in Anlehnung an das Vorgehen des Morbi-RSA bei ambulanter Behandlung 2-mal in unterschiedlichen Quartalen eines Jahres codiert worden sein oder 1-mal als Haupt- oder Nebendiagnose im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts [5]. Teilweise wurden neben ausgewählten Diagnosen auch spezifische Arzneimitteldaten für die im jeweiligen Auswertungsjahr eingelösten Verordnungen zu einem relevanten Indikationsspektrum mit in die Analysen einbezogen. Durch das Vergleichen der ATC-Codes der relevanten Wirkstoffe in den ATC-Versionen der Jahre 2015 bis 2017 [6-8] wurde sichergestellt, dass in den betreffenden Jahren keine Codeverschiebung / -veränderung auftrat. Deshalb wurde die ATC-Version des Jahres 2017 [8] für die Analysen verwendet.

Die diagnosebezogenen Angaben aus den Datenquellen der ambulanten und stationären Versorgung wurden versichertenbezogen ausgewertet.

Da der Datensatz des WDWH die Diagnoseangaben aller im Laufe eines Quartals in Anspruch genommener Leistungserbringer enthält, ist nicht zu erwarten, dass die Angaben zur Diagnose jeweils übereinstimmen. In Anlehnung an das Vorgehen im Morbi-RSA-Verfahren wurde es daher als ausreichend angesehen, wenn bei ambulanten Diagnosen versichertenbezogen jeweils 2-mal die betreffende Diagnose gestellt worden ist, unabhängig davon, ob es sich hierbei um den gleichen behandelnden Arzt gehandelt hat. Für den stationären Bereich hingegen war die 1-malige Nennung der relevanten Diagnosen ausreichend, um die Versicherte oder den Versicherten der betroffenen Patientengruppe zuzuordnen.

Anders als im stationären Bereich wird bei ambulanten Diagnosen eine abrechnungsbegründende Zusatzkennzeichnung zur Diagnosesicherheit gefordert. Dazu werden folgende Codes verwendet: V für eine Verdachtsdiagnose, G für eine gesicherte Diagnose, A für eine

ausgeschlossene Diagnose und Z für einen symptomlosen Zustand nach der betreffenden Diagnose. Sowohl im Rahmen des Morbi-RSA-Verfahrens des jährlichen Finanzausgleichs zwischen den gesetzlichen Krankenkassen als auch bei der Bestimmung der diagnosebezogenen Veränderungsraten im Zuge der Festlegung der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung für den ambulanten Bereich sind die mit einem G markierten Diagnosen maßgeblich.

4.2.3 Spezifische Auswahlkriterien für COPD

4.2.3.1 Grundlagen

Die COPD stellt eine der häufigsten chronischen Erkrankungen unter Erwachsenen in Deutschland dar. Schätzungen zur Prävalenz unterscheiden sich allerdings erheblich je nach verwendeten Fallkriterien und den Methoden der Erhebung. COPD ist eine chronische progrediente Erkrankung der Lunge. Sie ist durch entzündete und dauerhaft verengte Atemwege gekennzeichnet. Typische COPD-Symptome sind Husten mit Auswurf und Atemnot. Risikofaktoren sind neben einer genetischen Prädisposition u. a. Rauchen und Umweltnoxen wie eine Exposition gegenüber Feinstaubpartikeln [9]. Die Einteilung in einen der 4 Schweregrade einer Atemwegsobstruktion erfolgte vor dem Jahr 2018 nach der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) und der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) auf Basis einer Lungenfunktionsmessung, wobei in der Regel die Einsekundenkapazität (FEV_1) als Maß für die Obstruktion herangezogen wird [9-11]. Der FEV_1 -Wert muss individuell mit einem entsprechenden Soll- bzw. Normalwert abgeglichen werden, welcher vom Alter, von der Größe, der Abstammung und dem Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten abhängig ist. Die Einteilung in die Schweregrade einer Obstruktion nach GOLD ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Schweregrad der Obstruktion einer COPD nach GOLD [10]

Schweregrad nach FEV_1	Kriterium für die Obstruktion
I (leicht)	$FEV_1 \geq 80$ % Soll
II (mittelgradig)	$FEV_1 = 50$ % bis 79 % Soll
III (schwer)	$FEV_1 = 30$ % bis 49 % Soll
IV (sehr schwer)	$FEV_1 < 30$ % Soll
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	

In den letzten Jahren stellt sich allerdings zunehmend heraus, dass spirometrische Befunde nur schwach mit patientenrelevanten Endpunkten wie Symptomen und Exazerbationen korrelieren. Die Einführung der AWMF-Leitlinie zur COPD im Jahr 2018 hat die NVL (herausgegeben im Jahr 2012) zur COPD abgelöst [11]. Wesentliche Änderungen ergeben sich dahin gehend, dass für die 4 Schweregradgruppen je nach Symptom und Risiko für eine Exazerbation ein Schema entwickelt wurde, das stärker die in der Vorgeschichte erlittenen Exazerbationen und die Symptomatik berücksichtigt [9]. Darüber hinaus bezieht sich das aktuelle Schema zur Einteilung der Schweregrade in der AWMF-Leitlinie zur COPD insbesondere auf

therapeutische Maßnahmen, welche hier nicht im Fokus der Datenauswertung standen. In der aktuellen AWMF-Leitlinie finden sich aber noch immer die Schweregradeinteilung für eine Atemwegsobstruktion und die dazugehörigen Grenzwerte.

4.2.3.2 Zielpopulation

Die Zielpopulation in der Indikation COPD umfasst Erwachsene mit COPD ab einem COPD-Schweregrad II nach GOLD [12-18]. Die Zielpopulation unterteilt sich in Abhängigkeit vom Schweregrad und von der Anzahl der Exazerbationen im Jahr in 4 Patientengruppen:

- 1) Schweregrad II ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Sollwert)
- 2) Schweregrad III ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Sollwert) mit < 2 Exazerbationen pro Jahr
- 3) Schweregrad IV ($FEV_1 < 30 \%$ Sollwert oder respiratorische Insuffizienz) mit < 2 Exazerbationen pro Jahr
- 4) Schweregrad III oder IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Deshalb ist neben der Erfassung der Patientinnen und Patienten mit COPD für die Eingrenzung der Zielpopulation wichtig, den Schweregrad und die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr zu operationalisieren.

4.2.3.3 Aufgreifkriterien für COPD

Zum Aufgreifen der Patientinnen und Patienten mit COPD wurde die Diagnosegruppe J44.- (Sonstige chronisch obstruktive Lungenerkrankung) mit den entsprechenden Untergruppen J44.0-, J44.1-, J44.8- und J44.9- herangezogen (siehe Tabelle 2). Die 5. Stelle des ICD-Codes dient zur Beschreibung des Grads der Obstruktion auf der Ebene spirometrischer Angaben (Messung der postbronchodilatorischen FEV_1 bei forcierter Expiration):

Tabelle 2: ICD-10-Codes für die Indikation COPD [19]

Code	Beschreibung
J44.-	Sonstige chronisch obstruktive Lungenerkrankung
J44.0-	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit akuter Infektion der unteren Atemwege
J44.1-	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet
J44.8-	Sonstige näher bezeichnete chronisch obstruktive Lungenerkrankung
J44.9-	Chronisch obstruktiv Lungenerkrankung, nicht näher bezeichnet
Die folgenden 5. Stellen sind bei J44 zu benutzen, um den Grad der Obstruktion anzugeben:	
0	$FEV_1 < 35 \%$ des Sollwertes
1	$FEV_1 \geq 35 \%$ und $< 50 \%$ des Sollwertes
2	$FEV_1 \geq 50 \%$ und $< 70 \%$ des Sollwertes
3	$FEV_1 \geq 70 \%$ des Sollwertes
9	FEV_1 nicht näher bezeichnet
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : Einsekundenkapazität; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision	

4.2.3.4 Aufgreifkriterien für die Schweregradeinteilung

In diesem Generalauftrag wurde der Schweregrad der COPD nach dem Schweregrad der Obstruktion, d. h. basierend auf FEV₁-Grenzwerten eingeteilt, da zum einen die Jahre 2015 bis 2017 die Datenbasis bildeten und zum anderen eine Vergleichbarkeit mit den Angaben in den Dossiers des Betrachtungszeitraums gewährleistet sein sollte.

Die im jeweiligen Referenzjahr (2015 bis 2017) gültige ICD-10-Version [19-21] erlaubt, wie oben bereits dargestellt, für jeden Diagnosecode J44.- an der 5. Stelle des Codes eine Codierung des Schweregrads der Obstruktion. Es finden sich dafür jeweils nach FEV₁-Werten differenzierte Diagnosecodes für 4 Schweregrade sowie ein Diagnosecode für einen unklaren Schweregrad.

Allerdings weichen die Grenzwerte, die im ICD-10 der Schweregradeinteilung zugrunde liegen, von denen ab, die bei der Schweregradeinteilung der Zielpopulation in Dossiers verwendet werden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Grenzwerte des FEV₁ in der Zielpopulation und im ICD-10

Schweregrad	Zielpopulation	ICD-10
I	80 % Sollwert \leq FEV ₁ ^a	70 % Sollwert \leq FEV ₁
II	50 % Sollwert \leq FEV ₁ < 80 % Sollwert	50 % Sollwert \leq FEV ₁ < 70 % Sollwert
III	30 % Sollwert \leq FEV ₁ < 50 % Sollwert	35 % Sollwert \leq FEV ₁ < 50 % Sollwert
IV	FEV ₁ < 30 % Sollwert	FEV ₁ < 35 % Sollwert

a: Schweregrad I ist nicht Teil der Zielpopulation.
 FEV₁: Einsekundenkapazität; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Die im ICD-10 verwendeten Grenzwerte entsprechen zwar nicht exakt den der Schweregradeinteilung der Zielpopulation zugrunde liegenden Grenzwerten, liegen aber in ähnlicher Größenordnung. Daher wurde in diesem Generalauftrag die Schweregraddifferenzierung anhand der ICD-Diagnosecodes vorgenommen (siehe Tabelle 4). Beispielsweise wird ein Schweregrad I über die Diagnosecodes J44.-3 codiert, d. h. mit den Codes J44.03, J44.13, J44.83 und J44.93. Die Codierung des Schweregrads II erfolgt entsprechend über die Diagnosecode J44.-2, die des Schweregrads III über J44.-1, die des Schweregrads IV über J44.-0 und die des unklaren Schweregrads über die Diagnosecodes J44.-9. Die Aufgreifkriterien für die Schweregrade I bis IV sowie für den unklaren Schweregrad sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Aufgreifkriterien der Schweregrade auf Basis der Unterodes der Diagnosegruppe J44.- in der ICD-10-Version

I	II	III	IV	Unklar
J44.03	J44.02	J44.01	J44.00	J44.09
J44.13	J44.12	J44.11	J44.10	J44.19
J44.83	J44.82	J44.81	J44.80	J44.89
J44.93	J44.92	J44.91	J44.90	J44.99
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision				

Im individuellen Fall können bei Betrachtung mehrerer Quartale bei einer Patientin bzw. einem Patienten verschiedene schweregradspezifische Codes im Datensatz auftreten. Sofern dies der Fall ist, wurden folgende Regeln zur Einteilung in einen Schweregrad angewendet.

- Ein schweregradspezifischer Code (Endziffer 0 bis 3) hat gegenüber einem nicht schweregradspezifischen Code (Endziffer 9) Vorrang.
- Der Code mit der häufigsten Nennung hat Vorrang.
- Sofern unterschiedliche schweregradspezifische Codes in gleicher Häufigkeit vorlagen, wurde der Code für den höheren Schweregrad ausgewählt.
- Falls ausschließlich nicht schweregradspezifische Codes (Endziffer 9) vorlagen, wurde die entsprechende Person zu einem unklaren Schweregrad zugeordnet.

4.2.3.5 Aufgreifkriterien für Exazerbationen

Exazerbation der COPD wird definiert als eine akute Verschlechterung der Atemnotsymptome, welche eine zusätzliche Therapie erforderlich macht [10].

Eine Exazerbation soll über die Diagnose J44.1 (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet) dokumentiert werden, entsprechend wurde dieser Diagnosecode zum Aufgreifen der Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen berücksichtigt. Weiterhin wurden COPD-Fälle berücksichtigt, bei denen keine spezifische ICD-Codierung (d. h. kein Diagnosecode J44.1) vorliegt, bei denen aber aufgrund eines Krankenhausaufenthalts mit der Hauptdiagnose COPD von einem Exazerbationsereignis ausgegangen werden kann. Deshalb wurde zusätzlich mindestens 1 Diagnosecode J44.- in Verbindung mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt berücksichtigt. Insbesondere häufige Exazerbationen gehen mit zusätzlichem Therapiebedarf einher. Nach GOLD [10] ist dies dann der Fall, wenn 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr auftreten. Dieses Kriterium findet sich entsprechend auch in der Definition der Zielpopulation (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Um Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr aufzugreifen, wurden somit folgende Kriterien festgelegt:

- Mindestens 2 ambulante Diagnosen J44.1 liegen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb eines Kalenderjahres vor oder
- mindestens 2 Krankenhausaufenthalte innerhalb eines Kalenderjahres mit J44.1 wurden als Haupt- oder Nebendiagnose ausgewiesen oder
- mindestens 2 Krankenhausaufenthalte mit J44.- als Hauptdiagnose innerhalb eines Kalenderjahres wurden identifiziert oder
- es lag eine Kombination aus ambulanten und stationären Diagnosen vor (eine ambulante Diagnose J44.1 und eine J44.1 als Haupt- oder Nebendiagnose bei einem Krankenhausaufenthalt bzw. eine ambulante Diagnose J44.1 und eine J44.- als Hauptdiagnose bei einem Krankenhausaufenthalt).

4.2.4 Spezifische Auswahlkriterien für PAH

4.2.4.1 Grundlagen

Die pulmonale Hypertonie ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonalen arteriellen Drucks auf ≥ 25 mmHg in Ruhe, invasiv gemessen mittels Rechtsherzkatheter. Die Erkrankung PAH ist durch das Vorliegen einer präkapillären pulmonalen Hypertonie charakterisiert. Die Symptome der PAH sind nicht spezifisch und umfassen Kurzatmigkeit, Müdigkeit, körperliche Schwäche, Angina Pectoris, trockenen Husten und Synkopen. Je nach klinischer Symptomatik werden Patientinnen und Patienten zu einer Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Funktionsklasse I bis IV zugeordnet (siehe Tabelle 5), wobei die WHO-Funktionsklasse I asymptomatisch ist und WHO-Funktionsklasse IV durch Dyspnoe und Synkopen bereits in Ruhe gekennzeichnet wird [22]:

Tabelle 5: Funktionelle Klassifikation der PAH [23]

Funktionsklasse	Symptomatik
I	Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
II	Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
III	Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
IV	Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und / oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.
PAH: pulmonale arterielle Hypertonie	

Die Therapie der PAH soll in Abhängigkeit von der Ausprägung der Hypertonie, d. h. von der WHO-Funktionsklasse, erfolgen. Dabei kommen neben Kalziumkanalblockern Endothelin-Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmer, Stimulatoren der Guanylatzyklase, Prostazyklin-Analoga und ein selektiver Prostazyklin-Rezeptoragonist zur Behandlung infrage [22].

4.2.4.2 Zielpopulation

Bisherige im Rahmen der Dossierbewertung betrachtete Wirkstoffe (Macitentan, Riociguat und Selexipag) haben folgende Zulassung: Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bis III [24-26]. Deshalb ist neben der Erfassung der Patientinnen und Patienten mit PAH für die Eingrenzung der Zielpopulation wichtig, die WHO-Funktionsklasse zu operationalisieren.

Die Zulassung von Selexipag [25] spezifiziert, dass bei Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) und / oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-I) unzureichend kontrolliert ist, Selexipag als Kombinationstherapie zur Anwendung kommt. Bei Patientinnen und Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen, kommt Selexipag als Monotherapie zur Anwendung. Diese Spezifizierung wird im vorliegenden Arbeitspapier nicht berücksichtigt, da sich die Kriterien „mit einem ERA und / oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert“ und „für eine Behandlung mit ERA und / oder einem PDE-5-I nicht infrage kommen“ im Routinedatensatz nicht operationalisieren ließen.

4.2.4.3 Aufgreifkriterien für PAH und die WHO-Funktionsklasse

PAH wird mit den ICD-10-Codes I27.0 (Primäre pulmonale Hypertonie), I27.2- (Sonstige näher bezeichnete sekundäre pulmonale Hypertonie), I27.20 (Pulmonale Hypertonie bei chronischer Thromboembolie) oder I27.28 (Sonstige näher bezeichnete sekundäre pulmonale Hypertonie) codiert. Jedoch könnten diese ICD-Codes auch andere Erkrankungen wie beispielsweise eine pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des respiratorischen Systems umfassen. Des Weiteren sind die für PAH zugelassenen Wirkstoffe z. T. ebenfalls für andere Erkrankungen zugelassen. So ist Bosentan beispielsweise auch zur Behandlung einer systemischen Sklerose zugelassen [27]. Aus diesen Gründen und weil es sich bei PAH um eine chronische Erkrankung handelt, sollten im Rahmen der Auswertung nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, bei denen sowohl die betreffende ICD-Diagnose I27.0, I27.2-, I27.20 oder I27.28 im ambulanten Bereich in mindestens 2 Quartalen oder im stationären Bereich mindestens 1-mal als auch in mindestens 2 Quartalen 1 Verordnung eines relevanten Wirkstoffs ermittelt wurde, um Patientinnen und Patienten mit PAH mit höherer Sicherheit aufzugreifen.

Berücksichtigt wurden hierbei die Wirkstoffe der ATC-Gruppe C02KX („Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie“) Ambrisentan, Bosentan, Iloprost, Macitentan, Riociguat, Sitaxentan, Selexipag, Sildenafil und Tadalafil.

Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Riociguat, Selexipag, Sildenafil und Tadalafil sind für Patientinnen und Patienten mit funktioneller WHO-Funktionsklasse II bis III zugelassen [24-30]. Iloprost und Treprostinil sind für Patientinnen und Patienten mit funktioneller WHO-Funktionsklasse III zugelassen [31,32]. Die einzige Ausnahme stellt der Wirkstoff Epoprostenol dar, welcher für Patientinnen und Patienten mit funktioneller WHO-Funktionsklasse III bis IV zugelassen ist [33].

Auch wenn Sitaxentan in Deutschland schon längere Zeit nicht mehr zugelassen ist, wurden die Wirkstoffe der ATC-Gruppe C02KX aufgrund des speziellen Indikationsgebiets im Zuge der Auswertung komplett herangezogen, um die Patientinnen und Patienten aufzugreifen.

Neben den Wirkstoffen aus der ATC-Klasse C02KX wurden außerdem noch die Wirkstoffe Treprostinil (ATC B01AC21) und Epoprostenol (ATC B01AC09) berücksichtigt, da diese Wirkstoffe ebenfalls zur Behandlung der PAH der WHO-Funktionsklasse III und IV laut Leitlinie [22] empfohlen sind.

Manchen Wirkstoffen sind 2 ATC-Codes zugeordnet. Selexipag hat die Codes B01AC27 und C02KX09, Sildenafil C02KX06 und G04BE03, Tadalafil C02KX07 und G04BE08 und Iloprost B01AC11 und C02KX08. Im Zuge der Auswertungen wurden jeweils beide ATC-Codes der genannten 4 Wirkstoffe berücksichtigt.

4.2.5 Spezifische Auswahlkriterien für Asthma bronchiale

4.2.5.1 Grundlagen

Asthma bronchiale ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten zeitlich und in Intensität variierender Symptome wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten sowie durch eine bronchiale Hyperreagibilität. Bei der Entstehung des Asthmas ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen. Eine genetische Disposition und exogene Faktoren, die durch psychosoziale Faktoren verstärkt werden, können zur Entstehung eines Asthmas führen. Ausgehend von einer Entzündungsreaktion der Atemwege kann eine bronchiale Hyperreagibilität bis hin zu einer bronchialen Obstruktion auftreten [34].

Der Asthmaschweregrad kann laut GINA-Leitlinie [35] retrospektiv durch den Behandlungsumfang beurteilt werden, der zur Kontrolle der Symptome und Exazerbationen notwendig war. Hierbei werden 5 Behandlungsstufen unterschieden: „Leichtes Asthma“ kann mit einer Behandlung der Behandlungsstufe 1 oder 2 kontrolliert werden. „Mittelgradiges Asthma“ erfordert eine Behandlung der Stufe 3 und „schweres Asthma“ eine Behandlung der Stufen 4 oder 5, um die Symptomkontrolle aufrechtzuerhalten (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Therapiestufen des Asthmas und deren Bezeichnung laut GINA-Leitlinie (Jahr 2016) [35]

Stufe	Bezeichnung	Therapie
1	leichtgradig (intermittierend)	Dauertherapie: nicht zutreffend, ggf. niedrig dosiertes ICS Bedarfstherapie: SABA
2	leichtgradig	Dauertherapie: niedrig dosiertes ICS. Ggf. LTRA / niedrig dosiertes Theophyllin Bedarfstherapie: SABA
3	mittelgradig	Dauertherapie: niedrig dosiertes ICS + LABA. Ggf. ICS in mittlerer / hoher Dosis oder ICS in niedriger Dosis + LTRA (oder plus Theophyllin) Bedarfstherapie: SABA oder ICS in niedriger Dosis / Formoterol
4	schwer	Dauertherapie: mittel bis hoch dosiertes ICS + LABA. Ggf. zusätzlich Tiotropium / ICS in hoher Dosis + LTRA (oder plus Theophyllin) Bedarfstherapie: SABA oder ICS in niedriger Dosis / Formoterol
5	sehr schwer	Dauertherapie: Überweisung für eine Add-on-Therapie z. B. mit Anti-IgE. Ggf. zusätzlich Tiotropium / OCS in niedriger Dosis Bedarfstherapie: SABA oder ICS in niedriger Dosis / Formoterol
GINA: Globale Initiative for Asthma; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IgE: Immunglobulin E; LABA: lang wirksame Beta2-Sympathomimetika; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten; SABA: kurz wirksame Beta2-Sympathomimetika; OCS: orales Kortikosteroid		

Allerdings ist anzumerken, dass internationale Leitlinien gelegentlich nicht übereinstimmende Empfehlungen für medikamentöse Verordnungen bei gleichem Schweregrad formulieren und auch die NVL Asthma [34] von der dargestellten GINA-Leitlinie abweichende Empfehlungen enthält:

Hiernach liegt bei Erwachsenen ein schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit ICS in Höchstdosis (siehe Tabelle 6 der NVL) und mindestens 1 zusätzlichem Langzeitmedikament (lang wirksame Beta2-Sympathomimetika [LABA] oder Montelukast) oder oralem Kortikosteroid (OCS) > 6 Monate/Jahr mindestens 1 der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:

- Atemwegsobstruktion: $FEV_1 < 80\%$ des Sollwertes (FEV_1 / forcierte expiratorische Vitalkapazität [FVC] < Lower-Limit-of-Normal [LLN])
- häufige Exazerbationen: ≥ 2 kortikosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten
- schwere Exazerbationen: ≥ 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten
- teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma

4.2.5.2 Zielpopulation

Die Zielpopulation in der Indikation Asthma bronchiale ist je nach Wirkstoff geringfügig unterschiedlich definiert [36-38]. Für die Auswertung wurde deshalb ein Beispiel

(Benralizumab) als Grundlage gewählt. Die Zielpopulation im Dossier zu Benralizumab [36] umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hoher Dosen an inhalativen Kortikosteroiden (ICS) plus LABA unzureichend kontrolliert ist. Dieses Beispiel Benralizumab wurde gewählt, da sich die notwendige Operationalisierung anhand der Routinedaten geeignet umsetzen ließ. Eine Teilpopulation ergibt sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Dieser hatte neben anderen Wirkstoffen Omalizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Das Anwendungsgebiet von Omalizumab beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit Immunglobulin-E(IgE)-vermittelter Pathogenese des Asthmas. Deshalb wurde diese IgE-Teilpopulation auch im vorliegenden Arbeitspapier berücksichtigt. Bei dieser Teilpopulation gab der G-BA zusätzlich den Hinweis, dass sowohl die Angaben der Fachinformation als auch der Therapiehinweis zu Omalizumab zu beachten sind [39]:

Omalizumab ist laut Fachinformation zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erwachsenen [40]

- 1) mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- 2) die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und
- 3) sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80 \%$) haben
- 4) als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- 5) trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.
- 6) Außerdem sollte die Behandlung mit Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Der Therapiehinweis zu Omalizumab [41] konkretisiert einige der genannten Zulassungsvoraussetzungen und beschreibt zusätzlich, dass die Verordnung nur wirtschaftlich ist, wenn die Patienten kumulativ neben den bereits genannten Voraussetzungen 1 bis 4 noch weitere Voraussetzungen erfüllen:

- Konkretisierung von Voraussetzung 5: Trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend $> 1000 \mu\text{g}$ pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem LABA als Controller traten
 - in den letzten 12 Monaten mindestens 2 unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen auf, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
 - eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.

- Konkretisierung von Voraussetzung 6: Das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung.
- Das Körpergewicht beträgt ≥ 20 kg und ≤ 150 kg.
- Die Patientin bzw. der Patient ist Nichtraucherin bzw. Nichtraucher.

Für die Eingrenzung der Zielpopulation sind somit die Erkrankung Asthma, der Schweregrad, eine Therapie mit einer hohen ICS-Dosis in Kombination mit einer Therapie mit LABA, das Vorliegen einer Eosinophilie, die Kontrolliertheit des Asthmas sowie die IgE-Teilpopulation zu operationalisieren.

4.2.5.3 Aufgreifkriterium Asthma und Operationalisierung des Schweregrads

Eine Asthmaerkrankung wird über die ICD-10-Codes J45.- Asthma bronchiale und J46 Status asthmaticus codiert.

Da die asthmaspezifischen ICD-10-Codes keine Schweregraddifferenzierung oder Stufeneinteilung beinhalten, sind sie nur als ein übergreifendes Aufgreifkriterium geeignet, jedoch nicht als alleiniges Kriterium zur Abgrenzung der Zielpopulation. Der Schweregrad lässt sich nur über die verordneten Medikamente ableiten. Ein „schweres Asthma“ bzw. „sehr schweres Asthma“ entspricht beispielsweise auf Basis der dargestellten Einteilung der betroffenen Patientinnen und Patienten gemäß der GINA-Leitlinie (siehe Tabelle 6) den Therapiestufen 4 und 5. Danach empfiehlt die GINA-Leitlinie für schweres Asthma folgende Behandlung: ICS in mittlerer bis hoher Dosis + LABA und ggf. zusätzlich Tiotropium, einen Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) oder Theophyllin. Für sehr schweres Asthma werden zusätzlich Tiotropium, eine Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab, Mepolizumab oder orale Kortikosteroide empfohlen.

In der vorliegenden Auswertung wurde nach dem Aufgreifen der Patientinnen und Patienten mit Asthma über die relevanten ICD-Codes das Kriterium „schweres Asthma“ dadurch operationalisiert, dass im nächsten Schritt nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine Behandlung mit ICS in hoher Dosis plus LABA aufwiesen. Dazu wurden zunächst die Patientinnen und Patienten erfasst, für die eine ICS-Therapie in hoher Dosierung codiert war. Anschließend wurde diese Patientengruppe weiter eingegrenzt auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die zusätzlich LABA erhalten haben. Um Aussagen über den Schweregrad abzubilden, wird somit der Einfachheit halber unterstellt, dass jede Asthmaausprägung auch der leitliniengemäßen Empfehlung entsprechend behandelt wird. Wenn also eine Patientin bzw. ein Patient ICS in hoher Dosis plus LABA erhält, erfüllt sie bzw. er das Kriterium „schweres Asthma“.

4.2.5.4 Inhalative Kortikosteroide + lang wirksame Beta2-Sympathomimetika

Um Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit ICS + LABA zu identifizieren, wurden entweder die ATC-Codes für ICS und LABA in loser Kombination oder für die Fixkombinationen aus ICS + LABA berücksichtigt (siehe Tabelle 24 in Anhang A). Bei der

losen Kombination war es ausreichend, wenn sich eine ICS- und eine LABA-Verordnung im Betrachtungsjahr fand.

4.2.5.5 Hohe ICS-Tagesdosis

Um Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit hohen Dosen an ICS zu identifizieren, musste eine „hohe Dosis“ zunächst konkretisiert werden. Es gibt jedoch verschiedene Auffassungen, ab welcher Dosierung ein ICS als hoch dosiert angesehen wird (siehe Tabelle 19, Tabelle 20, Tabelle 21 und Tabelle 22 in Anhang A). Die GINA-Leitlinie [35] beschreibt bspw. abhängig vom Präparat eine Dosis von über 800 µg Budesonid (Dry Powder Inhaler, DPI) bzw. über 1000 µg Budesonid (Nebules) als eine hohe Dosis. Dagegen werden in einem Hausarzt-Handbuch Asthma bronchiale und COPD [42] 1600 µg Budesonid als eine hohe Dosis definiert. Die Arbeitsgruppe ERS/ATS (European Respiratory Society / American Thoracic Society) beschreibt ebenfalls 1600 µg Budesonid als eine hohe Dosis [43]. Die NVL [34] gibt hingegen eine Dosis von über 800 µg Budesonid als hohe Dosis an. Uneinheitlichkeit zeigt sich auch bei den DDD: So beinhaltet eine DDD Budesonid 0,8 mg in der Applikationsform inhalatives Aerosol/Pulver und 1,5 mg in der Applikationsform Inhalationslösung [8].

In Anbetracht der Angaben zu den DDD und der verschiedenen Auffassungen einer Hochdosierung der ICS gemäß den zitierten Leitlinien bzw. Angaben in der Literatur wurde ein modifizierter Reichweitenansatz angewandt. Der Reichweitenansatz beschreibt, inwiefern die verordnete Menge (in DDD, siehe Tabelle 23 in Anhang A) bis zur nächsten Folgeverordnung ausreicht. Die verordnete Menge wird durch die Anzahl der Tage bis zur Folgeverordnung dividiert. Wird der Quotient größer als 1, gilt diese 1. ICS-Verordnung als hoch dosiert.

4.2.5.6 Eosinophilie

Asthma kann anhand des Vorliegens einer eosinophilen Atemwegsentzündung in eosinophiles und nicht eosinophiles Asthma unterschieden werden. Die Unterscheidung der Subtypen erfolgt vor allem anhand von Sputum-Untersuchungen und anhand des Differenzialblutbildes [34].

In einschlägigen Leitlinien finden sich in der Regel Angaben zu den Grenzwerten der Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut. Die NVL [34] erachtet bspw. einen mindestens 2-maligen Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen/µl Blut außerhalb von Exazerbationen und ohne Medikation mit OCS für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma für notwendig.

Da eine Eosinophilie auf Laborwerten gründet, die nicht in den hier verfügbaren Routinedaten abgebildet sind, bestand keine Möglichkeit, auf Asthmapatientinnen und -patienten mit einer ausgeprägten Eosinophilie in den Auswertungen abzuheben.

4.2.5.7 Unkontrolliertes Asthma

In asthmaspezifischen Leitlinien [34,35,43] finden sich verschiedene symptomorientierte Verfahren, mit denen das Niveau der Asthmakontrolle erfasst werden kann. Das Niveau der

Asthmakontrolle wird bspw. nach der GINA-Leitlinie [35] in kontrolliertes, teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma unterteilt.

Tabelle 7: Beurteilung der Symptomkontrolle nach der GINA-Leitlinie [35]

In den vergangenen 4 Wochen trafen bei der Patientin bzw. beim Patienten folgende Fragen zu:		Niveau der Asthmasymptomkontrolle		
		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Nicht kontrolliert
1. Mehr als 2-mal pro Woche tagsüber mit Symptomen?	ja/nein	keine der Fragen trifft zu	1–2 Fragen treffen zu	3–4 Fragen treffen zu
2. Asthmabedingtes nächtliches Erwachen?	ja/nein			
3. Mehr als 2-mal pro Woche Bedarfsmedikation benötigt?*	ja/nein			
4. Asthmabedingte Aktivitätseinschränkung?	ja/nein			
* Ausgenommen sind SABAs, die vor körperlicher Anstrengung genommen werden. GINA: Globale Initiative for Asthma; SABA: kurz wirksame Beta2-Sympathomimetika				

Auch die symptomorientierten Beurteilungskriterien der Asthmakontrolle sind in den hier verfügbaren administrativen Routinedaten nicht enthalten, sodass sich keine Differenzierung der Patientinnen und Patienten nach dem Grad der Asthmakontrolle vornehmen ließen.

4.2.5.8 IgE-Teilpopulation

Um Patientinnen und Patienten mit einer IgE-vermittelten Pathogenese zu erfassen, wurde die Patientengruppe mit einem spezifischen ICD-Code für Asthma eingegrenzt auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer spezifischen Anti-IgE-gerichteten Therapie. Nur der Wirkstoff Omalizumab ist spezifisch zugelassen für Patientinnen und Patienten mit einer IgE-vermittelten Pathogenese. Somit wurde die IgE-Teilpopulation ausschließlich über die Verordnung des Wirkstoffs Omalizumab (R03DX05) abgebildet. Hierbei war mindestens 1 Verordnung in 2 Quartalen im jeweiligen Indexjahr erforderlich.

Ein Aufgreifen der Patientinnen und Patienten über die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zum monoklonalen Antikörper Omalizumab (siehe Abschnitt 4.2.5.2) hätte eine vollständigere Erfassung der Patientinnen und Patienten mit einer IgE-vermittelten Pathogenese nach sich gezogen. Dies war allerdings nicht möglich, da die verwendeten Routinedaten die dazu notwendigen Informationen (u. a. Exazerbationen in Kombination mit einer systemischen Kortikosteroidtherapie, IgE-Werte, Körpergewicht und Raucherstatus) nicht enthielten. Bei dem verwendeten Aufgreifkriterium der Verordnung von Omalizumab kann sich eine Unterschätzung dadurch ergeben, dass nicht allen Patientinnen und Patienten mit einer IgE-vermittelten Pathogenese tatsächlich Omalizumab verordnet wird. Diese Unsicherheit wurde bei dem hier gewählten Vorgehen in Kauf genommen.

4.2.6 Datenauswertung

Die Gesamtprävalenz für die 3 ausgewählten Erkrankungen wurde für 3 Kalenderjahre jeweils separat in der Gesamtstichprobe der bis zum Ende des jeweiligen Kalenderjahres überlebenden, durchgehend gesetzlich versicherten Personen des WDWH für 2015, 2016 und 2017 berechnet

und entsprechend der Verteilung nach Alter und Geschlecht auf die deutsche GKV-Bevölkerung zur jeweiligen Jahresmitte (gemäß KM-6-Statistik¹ [44]) standardisiert. Auf eine zusätzliche Berücksichtigung inzidenter Fälle wurde verzichtet.

Die folgende Gleichung beschreibt beispielhaft die nach Alters- und Geschlechtsgruppen adjustierte Prävalenz (auch als „administrative Prävalenz“ in diesem Kontext bekannt) in der GKV-Population für das Jahr 2015 (direkte Standardisierung auf Verteilung gemäß KM 6 des jeweiligen Betrachtungsjahres) adaptiert nach Kahn et al. [45]:

$$\text{Adjustierte Prävalenz} = \frac{(\sum_i p_{ia} \times n_{is})}{\sum_i n_{is}}$$

mit:

- n_{is} Anzahl der Versicherten in der i-ten Alters- und Geschlechtsgruppe gemäß KM-6-Statistik (2015)
- p_{ia} Prävalenzrate in der i-ten Alters- und Geschlechtsgruppe des WDWH-Population (2015)

Die Studienpopulationen bildeten jeweils Erwachsene ab einem Alter von 18 Jahren.

Alle statistischen Auswertungen sind als explorative und nicht hypothesenprüfende Analysen zu verstehen. Aufgrund der hohen Fallzahlen von 8,6 Millionen BARMER-Versicherten wurde auf die Berechnung von Konfidenzintervallen verzichtet. Alle Analysen wurden mit der Statistik-Software SAS (Version 9.4) durchgeführt. Berechnet wurde zunächst die rohe Prävalenz als absolute Zahl sowie als Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Falldefinition an allen BARMER-Versicherten und anschließend die adjustierte Prävalenz.

Für jede Indikation wurde die 1-Jahres-Prävalenz basierend auf den Datensätzen für die Jahre 2015, 2016 und 2017 berechnet. Die 1-Jahres-Prävalenz wurde außerdem für die Hochrechnung der Ergebnisse auf die GKV-Bevölkerung pro Geschlecht nach Altersgruppen unterteilt. Das Alter wurde dabei unterteilt in 5-Jahres-Altersgruppen (15 bis unter 20 Jahre, 20 bis unter 25 Jahre, ..., 90 und mehr Jahre). Im nächsten Schritt wurden die Ergebnisse auf die GKV-Bevölkerung des jeweiligen Jahres (gemäß KM-6-Statistik¹) adjustiert, um auf eine verlässliche Kennzahl der Prävalenz bei gleicher struktureller Zusammensetzung wie in der Gesamtheit aller GKV-Versicherten Bezug nehmen zu können. In der Altersgruppe 15 bis unter 20 Jahre wurden ausschließlich die 18- und 19-Jährigen betrachtet, da die Zielpopulation in den betrachteten Indikationen Erwachsene umfasst. Für die Hochrechnung der Altersgruppe 15 bis unter 20

¹ Stichtagsbasierte amtliche Statistik zur Zahl der gesetzlich krankenversicherten Personen in Deutschland, gegliedert nach Versichertenstatus, Alter, Geschlecht, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 01.07. des jeweiligen Jahres) beruhend auf Meldeverfahren zur Zahl der Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung nach dem Formblatt KM (Krankenversicherung Mitglieder) 6

Jahre wurden 2/5 der Anzahl der Versicherten in der 5-Jahres-Altersgruppe (15 bis unter 20 Jahre) aus der KM-6-Statistik herangezogen.

4.2.7 Umgang mit widersprüchlichen oder fehlenden Daten

Da der Datensatz des WDWH die Diagnoseangaben aller im Laufe eines Quartals in Anspruch genommener Leistungserbringer enthält, ist nicht zu erwarten, dass die Angaben zur Diagnose bei einer Patientin bzw. einem Patienten in allen Fällen übereinstimmen. In Anlehnung an das Vorgehen im Morbi-RSA-Verfahren wurde es daher als ausreichend angesehen, wenn bei ambulanten Diagnosen versichertenbezogen jeweils 2-mal die betreffende Diagnose in unterschiedlichen Quartalen gestellt worden ist, unabhängig davon, ob es sich hierbei um die gleiche behandelnde Ärztin bzw. den gleichen behandelnden Arzt gehandelt hat. Für den stationären Bereich hingegen war die 1-malige Nennung der relevanten Diagnosen ausreichend, um die / den Versicherte(n) der betroffenen Patientengruppe zuzuordnen.

Fehlende Daten traten insgesamt nur in sehr wenigen Fällen auf. Sehr wenige fehlende Daten wurden bei der Variablen „Geschlecht“ für die Betrachtungsjahre 2015, 2016 bzw. 2017 identifiziert (9 von 7 848 651; 2 von 7 742 508 bzw. 0 von 7 660 636 durchgängig versicherten Erwachsenen im WDWH). Datensätze mit fehlenden Angaben bei der Variablen „Geschlecht“ wurden deshalb nicht entfernt und blieben im Datensatz.

Es gibt ausschließlich Datensätze mit eindeutigen Angaben bei der Variable „Alter“.

4.3 Teilziel b: Vergleich der Ergebnisse der eigenen Analyse mit den Angaben in den Dossiers

Angaben zur Berechnung der Größe der Zielpopulation wurden aus den Dossiers der zutreffenden Indikationen extrahiert, bei denen im Zeitraum von Anfang 2011 bis Ende 2018 die Bewertungen abgeschlossen wurden. Diese Angaben (z. B. für einzelne Teilschritte der Berechnung, zu einzelnen Anteilswerten) wurden mit den im Rahmen der eigenen Analyse ermittelten Ergebnissen verglichen und es wurde versucht, Ursachen für abweichende Angaben aufzudecken.

4.4 Teilziel c: Prüfung der Nutzbarkeit der Daten und Ermittlung des Arbeitsaufwands für die Auswertungen

Auf Grundlage der Auswertungsergebnisse und des Vergleichs zu den Angaben in den Dossiers der ausgewählten Indikationsgebiete wurde eine Einschätzung zur Nutzbarkeit der verwendeten Datenbasis für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vorgenommen. Die Einschätzung zur Nutzbarkeit der verwendeten Datenbasis erfolgte anhand der Operationalisierbarkeit der einzelnen Auswertungsschritte in den ausgewählten Indikationen. Des Weiteren wurden Überlegungen angestellt, ob die Nutzung der Datenbasis in Bezug auf weitere für die Dossierbewertung relevante Indikationen sinnvoll erscheint und es wurde eine qualitative Bewertung des mit der Nutzung der Datenbasis verbundenen Arbeitsaufwands vorgenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Teilziel a: Methodische Herleitung und Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Wie in Abschnitt 4.2.6 dargestellt, wurden die Ergebnisse für die ausgewählten Indikationen jeweils auf die GKV-Bevölkerung des jeweiligen Jahres (gemäß KM-6-Statistik² [44]) adjustiert, um auf eine verlässliche Kennzahl der Prävalenz bei gleicher struktureller Zusammensetzung wie in der Gesamtheit aller GKV-Versicherten Bezug nehmen zu können. Zur Anzahl der durchgängig versicherten Erwachsenen im Datensatz des WDWH und Anzahl der GKV-versicherten Erwachsenen in Deutschland als Basis der Hochrechnungen der Jahre 2015 bis 2017 siehe Tabelle 8. So lag im Datensatz des WDWH bspw. für das Jahr 2015 eine Anzahl von 7 848 651 durchgängig versicherten Erwachsenen vor. Als Basis für die Hochrechnungen ergab sich für dieses Jahr eine Anzahl von 61 836 184 GKV-versicherten Erwachsenen in Deutschland.

Tabelle 8: Anzahl der durchgängig versicherten Erwachsenen im Datensatz des WDWH und Anzahl der GKV-versicherten Erwachsenen in Deutschland als Basis der Hochrechnungen für die Jahre 2015 bis 2017

Jahr	Durchgängig versicherte Erwachsene im Datensatz des WDWH	GKV-versicherte Erwachsene als Basis der Hochrechnungen
2015	7 848 651	61 836 184
2016	7 742 508	62 401 772
2017	7 660 636	62 961 759

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse

5.1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Angaben im Datensatz des WDWH zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit COPD in den Jahren 2015 bis 2017 insgesamt sowie mit verschiedenen Schweregraden der COPD finden sich in Tabelle 9 sowie hochgerechnet auf die Versichertengemeinschaft der GKV in Tabelle 10. Dargestellt ist jeweils die Verteilung der Gesamtfallzahl und damit ein Trend der Fallzahlen im Laufe der 3 Betrachtungsjahre. Abgebildet ist weiterhin die Verteilung der Schweregrade nach „klassifizierbar“ und „unklar“, d. h. nicht klassifizierbar. Sofern eine Klassifikation des Schweregrads vorgenommen werden konnte, wurde die Schweregradverteilung pro Betrachtungsjahr dargestellt. In Tabelle 10 finden sich außerdem Angaben zur geschätzten Prävalenz der COPD, zur hochgerechneten Anzahl der Patientinnen und Patienten insgesamt sowie mit verschiedenen Schweregraden der COPD in den 3 Betrachtungsjahren.

² Stichtagsbasierte amtliche Statistik zur Zahl der gesetzlich krankenversicherten Personen in Deutschland, gegliedert nach Versichertenstatus, Alter, Geschlecht, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 01.07. des jeweiligen Jahres) beruhend auf Meldeverfahren zur Zahl der Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung nach dem Formblatt KM (Krankenversicherung Mitglieder) 6

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Schweregraden der COPD im Datensatz des WDWH der Jahre 2015 bis 2017

Jahr	Auswertungsschritt	Schweregrad						
		I	II	III		IV		Unklar
2015	Gesamt	309 669						
	Anzahl	21 099	40 392	27 568		29 976		190 634
	Exazerbationen	–	–	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2	–
	Anzahl	–	–	22 050	5518	23 369	6607	–
	Summe der Schweregrade I–IV	119 035						–
2016	Gesamt	358 788						
	Anzahl	25 917	49 261	32 473		33 883		217 254
	Exazerbationen	–	–	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2	–
	Anzahl	–	–	26 064	6409	26 479	7404	–
	Summe der Schweregrade I–IV	141 534						–
2017	Gesamt	360 976						
	Anzahl	27 485	51 493	33 844		34 289		213 865
	Exazerbationen	–	–	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2	–
	Anzahl	–	–	26 832	7012	26 209	8080	–
	Summe der Schweregrade I–IV	147 111						–

–: nicht relevant
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse

Tabelle 10: Auf die GKV-Versichertengemeinschaft hochgerechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Schweregraden der COPD der Jahre 2015 bis 2017

Jahr	Auswertungsschritt	Schweregrad						
		I	II	III		IV		Unklar
2015	Gesamt	2 199 158 (Prävalenz 3,56 %)						
	Anzahl	148 664	285 340	195 455		212 758		1 356 941
	Exazerbationen	–	–	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2	–
	Anzahl	–	–	156 662	38 793	166 238	46 520	–
	Summe der Schweregrade I–IV	842 217						–
2016	Gesamt	2 574 279 (Prävalenz 4,13 %)						
	Anzahl	184 725	350 723	232 095		242 463		1 564 273
	Exazerbationen	–	–	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2	–
	Anzahl	–	–	186 658	45 437	189 990	52 473	–
	Summe der Schweregrade I–IV	1 010 006						–
2017	Gesamt	2 603 207 (Prävalenz 4,13 %)						
	Anzahl	196 984	368 710	242 665		246 834		1 548 014
	Exazerbationen	–	–	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2	–
	Anzahl	–	–	192 919	49 746	189 091	57 743	–
	Summe der Schweregrade I–IV	1 055 193						–

–: nicht relevant
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse

Über die 3 Betrachtungsjahre 2015 bis 2017 hinweg zeigt sich ein leichter Anstieg der Gesamtfallzahlen sowie der Prävalenz. Die Ergebnisse zeigen, dass im Jahr 2015 nur bei rund 38 % der Patientinnen und Patienten Angaben zum Schweregrad im Datensatz codiert waren. In rund 62 % der Fälle war der Schweregrad nicht codiert oder konnte nicht klassifiziert werden. Der Anteil der codierten Schweregradangaben nahm über die 3 Jahre hinweg zu und betrug im Jahr 2017 rund 41 % der Fälle (d. h., in 59 % der Fälle war kein Schweregrad codiert). In den Fällen, in denen ein Schweregrad codiert werden konnte, wiesen mit rund 34 % bis 35 % die meisten Patientinnen und Patienten einen Schweregrad II auf. Ein leichter Schweregrad I war mit 18 % bis 19 % verhältnismäßig am seltensten codiert und auf die Schweregrade III und IV entfielen rund 23 % bis 25 % der Fälle. Von allen Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad III oder IV wiesen mit rund 77 % bis 80 % die meisten Patientinnen und Patienten weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr auf. 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr zeigten sich nur bei 20 % bis 23 %.

5.1.2 Pulmonale arterielle Hypertonie

Es finden sich in Tabelle 11 Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PAH und den WHO-Funktionsklassen II bis III im Datensatz des WDWH in den Jahren 2015 bis 2017 sowie die Angaben zu den auf die GKV-Versichertengemeinschaft hochgerechneten Patientinnen und Patienten. Darüber hinaus enthält diese Tabelle die geschätzte Prävalenz der PAH in den 3 Betrachtungsjahren.

Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer PAH und WHO-Funktionsklassen II bis III im Datensatz des WDWH der Jahre 2015 bis 2017 und Hochrechnung auf die Gesamtzahl der gesetzlich Krankenversicherten

Jahr	Fallzahl Erwachsene im Datensatz des WDWH	Fallzahl nach Hochrechnung auf Erwachsene in der GKV
2015	1120	7723 (Prävalenz 1,25 pro 10 000)
2016	1156	8099 (Prävalenz 1,30 pro 10 000)
2017	1404	9873 (Prävalenz 1,57 pro 10 000)

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Es ist ersichtlich, dass in den 3 Betrachtungsjahren 2015 bis 2017 sowohl ein leichter Anstieg der absoluten Anzahl der Betroffenen als auch der Prävalenz von 1,25 pro 10 000 auf 1,57 pro 10 000 zu beobachten ist.

5.1.3 Asthma bronchiale

Es finden sich in Tabelle 12 Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale im Datensatz des WDWH in den Jahren 2015 bis 2017 sowie Angaben zu den auf die Versichertengemeinschaft der GKV hochgerechneten Patientinnen und Patienten. Dargestellt ist darüber hinaus für jedes Betrachtungsjahr die Anzahl der Patientinnen und

Patienten mit einer Therapie mit hoch dosiertem ICS bzw. mit einer Kombinationstherapie aus hoch dosiertem ICS + LABA. Darüber hinaus ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas, operationalisiert über eine Omalizumab-Therapie, separat ausgewiesen.

Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale im Datensatz des WDWH der Jahre 2015 bis 2017 und Hochrechnung auf die Gesamtzahl der gesetzlich Krankenversicherten

Jahr	Auswertungsschritt	Fallzahl Erwachsene im Datensatz des WDWH	Fallzahl nach Hochrechnung auf Erwachsene in der GKV
2015	Asthmapatientinnen und -patienten	422 955	3 103 251 (Prävalenz 5,02 %)
	hoch dosiertes ICS	62 014	441 663
	hoch dosiertes ICS + LABA	54 524	389 274
	Omalizumab	403	2922
2016	Asthmapatientinnen und -patienten	478 961	3 588 181 (Prävalenz 5,75 %)
	hoch dosiertes ICS	62 845	455 074
	hoch dosiertes ICS + LABA	55 438	402 553
	Omalizumab	422	3136
2017	Asthmapatientinnen und -patienten	479 503	3 645 469 (Prävalenz 5,79 %)
	hoch dosiertes ICS	70 295	515 815
	hoch dosiertes ICS + LABA	62 117	457 117
	Omalizumab	496	3757

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta2-Sympathomimetika; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse

Es zeigt sich auch in dieser Indikation, dass im Laufe der Betrachtungsjahre 2015 bis 2017 sowohl die absolute Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Asthma als auch die Prävalenz leicht ansteigen. Eine Therapie mit hoch dosiertem ICS + LABA erhielten in den 3 Betrachtungsjahren rund 11 % bis 13 % aller Asthmapatientinnen und -patienten. Eine IgE-vermittelte Pathogenese, operationalisiert durch eine Therapie mit Omalizumab, wies im Jahr 2015 nur 0,09 % der Patientinnen und Patienten mit Asthma auf. Dieser Anteilswert stieg bis zum Jahr 2017 auf 0,1 % der Patientinnen und Patienten an.

5.2 Teilziel b: Vergleiche der Ergebnisse der eigenen Analyse mit den Angaben in den Dossiers

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Auswertungen mit den Angaben in entsprechenden Dossiers verglichen.

5.2.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Im betrachteten Zeitraum (2011 bis 2018) wurden in 8 AMNOG-Verfahren Dossiers im Auftrag des G-BA bewertet, die Angaben zu den Patientenzahlen mit COPD enthielten. Dies waren

Dossiers zu den Wirkstoffen Acclidiniumbromid [12], Indacaterol/Glycopyrronium [13], Umeclidinium/Vilanterol [14], Acclidiniumbromid/Formoterol [15], Tiotropium/Olodaterol [16], Acclidiniumbromid (erneute Nutzenbewertung) [15], Umeclidinium [17], Fluticason-Umeclidinium-Vilanterol [18]. In allen Dossiers wird auf Daten aus dem deutschen Arm der internationalen Burden-of-Obstructive-Lung-Disease(BOLD)-Studie Bezug genommen. In dieser Studie wurde im Jahr 2005 im Raum Hannover eine Stichprobe von 683 Probandinnen und Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren unter anderem mittels Spirometrie untersucht. Die Studie ergab eine Prävalenz für COPD der Schweregrade I bis IV von 13,2 %. Davon entfielen 7,4 % auf Patientinnen und Patienten mit COPD-Schweregrad I, 5,0 % auf Patientinnen und Patienten mit COPD-Schweregrad II und 0,8 % auf Patientinnen und Patienten mit den COPD-Schweregraden III bis IV [46].

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieses Generalauftrags mit den Ergebnissen der BOLD-Studie zu ermöglichen, wurde die Patientenpopulation mit COPD im WDWH auf Versicherte im Alter von 40 Jahren und älter eingeschränkt und für diese Altersgruppe erneut die Prävalenz geschätzt. Dargestellt wurde für diese Berechnung das Betrachtungsjahr 2017, da dieses von allen 3 Betrachtungsjahren die höchste Prävalenz aufwies.

Angaben zur Prävalenz der COPD in der BOLD-Studie sowie zur Prävalenz im Datensatz des WDWH für die Altersgruppen ≥ 18 Jahre und ≥ 40 Jahre des Jahres 2017 finden sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der Prävalenzangaben aus der BOLD-Studie und der Auswertung des Datensatzes des WDWH für die Indikation COPD

Quelle	Auswertungsschritt	Schweregrad				
		I	II	III	IV	Unklar
BOLD-Studie 2005 Alter ≥ 40 Jahre	Gesamtprävalenz	13,2 %				
	Einzelne Prävalenzangaben	7,4 %	5,0 %	0,8 %	0	
Auswertung der Daten des WDWH 2017 Alter ≥ 18 Jahre	Gesamtprävalenz	4,13 %				
	Einzelne Prävalenzangaben	0,31 %	0,59 %	0,39 %	0,39 %	2,46 %
Eigene Auswertung der Daten des WDWH 2017 Alter ≥ 40 Jahre	Gesamtprävalenz	6,09 %				
	Einzelne Prävalenzangaben	0,46 %	0,88 %	0,58 %	0,58 %	3,59 %
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse						

Hieran wird zum einen ersichtlich, dass sich auch bei Einschränkung der Zählerpopulation auf Versicherte im Alter von ≥ 40 Jahren eine deutlich niedrigere Prävalenz als in der BOLD-Studie ergab. Bei einer Alterseinschränkung auf ≥ 40 Jahre betrug die Prävalenz 5,17 % im Jahr 2015, 6,04 % im Jahr 2016 sowie 6,09 % im Jahr 2017. Zum anderen lässt sich erkennen, dass in der BOLD-Studie der Anteil der Schweregrade I und II den der Schweregrade III und IV deutlich übersteigt. Dieses Bild zeigt sich nicht in der eigenen Auswertung. Vielmehr verteilen sich die 4 Schweregrade eher gleichmäßig.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen wird in den Dossiers häufig mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit ICS-Behandlung gleichgesetzt [14-17,47]. Ergebnisse aus dem Disease-Management-Programm COPD im Jahr 2010 in der Region Nordrhein [48], welches häufig in Dossiers zu dieser Indikation zitiert wurde [14-17,47], zeigen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ICS-Behandlung mit COPD-Schweregrad III 55,4 % und mit COPD-Schweregrad IV 63,8 % beträgt. Im Rahmen der Auswertungen in diesem Arbeitspapier wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen insbesondere über spezifische ambulante und / oder stationäre ICD-10-Diagnosen operationalisiert. Unter Verwendung dieser Aufgreifkriterien wurde für das Jahr 2017 ein deutlich niedrigerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen im COPD-Schweregrad III von $49\,746 / 242\,665 = 20,50\%$ und im COPD-Schweregrad IV von $57\,743 / 246\,834 = 23,39\%$ ermittelt als in den oben genannten Dossiers [14-17,47]. Auch die Ergebnisse zu den Exazerbationen in den Jahren 2015 und 2016 liegen in ähnlicher Größenordnung, wie nachfolgende Tabelle 14 zeigt.

Tabelle 14: Anzahl und Anteil der COPD-Patientinnen und Patienten mit Schweregrad III und IV und mit ≥ 2 Exazerbationen im Datensatz des WDWH der Jahre 2015 bis 2017 und nach Hochrechnung auf Erwachsene in der GKV im Vergleich zu den Angaben im Disease-Management-Programm COPD in der Region Nordrhein [48]

Jahr	Ergebnisse aus dem Datensatz des WDWH			DMP COPD
	2015	2016	2017	2010
Patientinnen und Patienten mit COPD-Schweregrad III	195 455	232 095	242 665	
davon mit ≥ 2 Exazerbationen	38 793	45 437	49 746	
Anteil	19,85 %	19,58 %	20,50 %	55,4 %
Patientinnen und Patienten mit COPD-Schweregrad IV	212 758	242 463	246 834	
davon mit ≥ 2 Exazerbationen	46 520	52 473	57 743	
Anteil	21,87 %	21,64 %	23,39 %	63,8 %

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse
Disease-Management-Programm COPD im Jahr 2010 in der Region Nordrhein

5.2.2 Pulmonale arterielle Hypertonie

In folgender Tabelle 15 finden sich Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den verschiedenen Dossiers zur Indikation PAH aus dem betrachteten Zeitraum (2011 bis 2018) und die Ergebnisse aus dem Datensatz des WDWH.

Tabelle 15: Angaben zur Zielpopulation in Dossiers zur Indikation PAH im Vergleich zu den Ergebnissen der Auswertung des Datensatzes des WDWH

Angaben in Dossiers		
Wirkstoff	Jahr	Angaben zur GKV-Zielpopulation
Macitentan [49]	2014	877–7150
Riociguat [50]	2014	2429
Selexipag [51]	2016	644–9575
Macitentan (Überschreitung des Umsatzes von 50 Millionen €) [52]	2016	644–9575
Ergebnisse aus dem Datensatz des WDWH		
hochgerechnete Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV	2015	7723
	2016	8099
	2017	9873
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse		

Die Untergrenze der Angaben in den Dossiers zu Macitentan [49], Selexipag [51] und Macitentan (Überschreitung des Umsatzes von 50 Millionen €) [52] beruht jeweils auf dem internationalen COMPERA-Register [53], in dem auch Angaben zu demografischen Grunddaten, zu klinischen Charakteristika, der Behandlung und dem klinischen Ergebnis der PAH-Patientinnen und Patienten aus Deutschland enthalten sind [54]. Mit ca. 9000 Patientinnen und Patienten in 62 Zentren in 9 europäischen Ländern ist das Register eines der größten Register in der Indikation pulmonaler Hypertonie und PAH [55,56]. Die Obergrenze in den Dossiers zu Selexipag [51] und Macitentan (Überschreitung des Umsatzes von 50 Millionen €) [52] wurde anhand der Verordnungen PAH-spezifischer Arzneimittel in der IMS-LRx-Datenbank bezogen auf den Zeitraum 2014 ermittelt und anhand eines Hochrechnungsfaktors hochgerechnet. Die Obergrenze zu Macitentan [49] beruht auf demselben Vorgehen, allerdings liegt hier die IMS-LRx-Datenbank des Jahres 2012 zugrunde. Die Angaben im Dossier zu Riociguat [50] basieren auf einer prospektiven Erhebung im Vereinigten Königreich im Zeitraum von April 2012 bis März 2013 [57].

Im vorliegenden Arbeitspapier wurden die Angaben zu den codierten Diagnosen mit Daten zur Verordnung mit PAH-spezifischen Arzneimitteln kombiniert. Hierbei ergaben sich 7723 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH im Jahr 2015, 8099 im Jahr 2016 und 9873 im Jahr 2017 in der GKV. Über die Jahre lässt sich ein Trend einer moderat steigenden Patientenzahl erkennen. Die Ergebnisse für die Jahre 2015 bis 2017 lagen dabei in ähnlicher Größenordnung wie die Obergrenzen der Patientenzahlen in den betrachteten Dossiers.

5.2.3 Asthma bronchiale

Es wurden insgesamt im Betrachtungszeitraum (2011-2018) 3 Dossiers in der Indikation des Asthmas bronchiale bei Erwachsenen bewertet: Mepolizumab (Jahr 2016 [37]), Reslizumab (Jahr 2017 [38]) und Benralizumab (Jahr 2018 [36]). Angaben zur Prävalenz des Asthmas in

den 3 Dossiers sowie die Prävalenz im Datensatz des WDWH des Jahres 2017 finden sich in Tabelle 16.

Tabelle 16: Gegenüberstellung der Prävalenzangaben in Dossiers aus dem Betrachtungszeitraum 2011 bis 2018 und Vergleich mit der Auswertung des Datensatzes des WDWH für die Indikation Asthma bronchiale

Quelle	Erläuterung der Quelle	Bezugsjahr	Altersgruppe	Prävalenz	Referenz Dossier
GEDA [58]	Befragung	2012/2013	≥ 18 Jahre	6,3 %	[37]
DEGS1 [59]	Befragung	2008-2011	zwischen 18 und 79 Jahren	5,0 %	[38]
Analyse von GKV-Routinedaten der InGef-Datenbank	Analyse von GKV-Abrechnungsdaten	2015	jedes Alter	7,34 % ^a	[36]
Analyse des Datensatzes des WDWH	Analyse von GKV-Abrechnungsdaten	2017	≥ 18 Jahre	5,79 %	–

a: eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben im Dossier
 DEGS1: erste Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse

Zur medikamentösen Behandlung mit ICS + LABA, einem weiteren wichtigen Attribut der Zielpopulation, ergab sich aus der GKV-Routinedatenauswertung der InGef-Datenbank ein Anteil von 17,85 % erwachsene Asthmapatientinnen und -patienten, die eine Kombination mit mittel oder hoch dosiertem ICS + LABA im Jahr 2015 erhalten haben (Dossier zu A18-11 Benralizumab [36]).

Im vorliegenden Arbeitspapier haben von den hochgerechneten 3 103 251 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale in der GKV im gleichen Jahr 389 274 hoch dosiertes ICS + LABA erhalten. Dies entspricht im Vergleich zur Routinedatenauswertung der InGef-Datenbank im Dossier zu Benralizumab [36] einem etwas geringeren Anteil von 12,54 %.

In 2 weiteren Dossiers finden sich Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der IgE-Teilpopulation. Im Dossier zu Mepolizumab (Jahr 2016) [37] findet sich die Angabe 1147 bis 50 009 Patientinnen und Patienten, im Dossier zu Reslizumab (Jahr 2017) [38] die Angabe 1015 bis 3214 Patientinnen und Patienten. Im vorliegenden Arbeitspapier ergaben sich für die Jahre 2016 und 2017 jeweils hochgerechnet 3136 bzw. 3757 erwachsene GKV-Patientinnen und -Patienten als aufgrund einschlägiger Verordnungen von monoklonalen Antikörpern vermutete IgE-Teilpopulation.

5.3 Teilziel c: Prüfung der Nutzbarkeit der Daten und Ermittlung des Arbeitsaufwands für die Auswertungen

Inwieweit sich die Daten zur Bestimmung von Patientenzahlen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nutzen lassen, hängt von verschiedenen Faktoren ab.

Zunächst hängt die Nutzbarkeit des Datensatzes davon ab, ob sich eine Erkrankung über einen eindeutigen Diagnosecode erfassen lässt. Die Prävalenz einer Erkrankung, die einem eindeutigen Diagnosecode entspricht, lässt sich grundsätzlich mit diesem Datensatz ermitteln, wobei ggf. zur Diagnosevalidierung zusätzliche Verordnungsdaten hinzugezogen werden müssten. Dabei spielt es auch eine Rolle, ob es sich um eine chronische Erkrankung mit regelhafter Inanspruchnahme medizinischer Leistungen handelt, wie es für die in diesem Arbeitspapier betrachteten Indikationen zutrifft. In diesem Fall war daher das gewählte Vorgehen, gesicherte Diagnosecodes mindestens 2-mal in unterschiedlichen Quartalen im Jahr oder 1-mal bei einem stationären Aufenthalt heranzuziehen. Dagegen ist es herausfordernder, die Prävalenz von akuten Erkrankungen und / oder von Erkrankungen mit hoher Letalität zu ermitteln, da die betreffenden Patientinnen und Patienten häufig nicht über dieses Vorgehen aufgegriffen werden können. Hier sind spezifischere Operationalisierungen erforderlich. Diese Fälle wurden im vorliegenden Arbeitspapier nicht untersucht, sodass die Grenzen der Nutzbarkeit des Datensatzes für derartige Fragestellungen nicht beurteilt werden können.

Der Anteil der allgemeinen (d. h. unspezifischen) Codes war im Datensatz des WDWH sehr hoch, wie sich beim Schweregrad beispielsweise der COPD feststellen lässt. Dieser Anteil betrug im Jahr 2017 z. B. 59,47 % (1 548 014 / 2 603 207, siehe Tabelle 10). Wahrscheinlich ist es für die Abrechnung nicht zwingend notwendig, einen spezifischen Code anzugeben. Dadurch wird die Nutzbarkeit des Datensatzes eingeschränkt, falls der Schweregrad ein entscheidendes Kriterium der Zielpopulation darstellt.

Neben der Prävalenz von Erkrankungen ließen sich Angaben zu weiteren Kriterien, die notwendig waren, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu ermitteln, nur teilweise anhand von Routinedaten gewinnen: Während sich die Verschreibung einer medikamentösen Therapie leicht abbilden ließ, gestalteten sich Aussagen über die Dosierung einer medikamentösen Therapie und Aussagen zu Symptomen und Laborwerten viel schwieriger. Symptome und Laborwerte werden nicht erfasst, wodurch Kriterien der Zielpopulation, die sich auf diese Parameter beziehen, nicht operationalisiert werden konnten. Hierdurch bedingt ist es grundsätzlich schwierig, anhand von Routinedaten Aussagen hinsichtlich der Symptomkontrolle zu gewinnen.

Eine Möglichkeit, mit diesen Limitationen umzugehen, besteht darin, dass fehlende Informationen in Datensätzen über einen Proxy operationalisiert werden. So könnte man beispielsweise versuchen, eine unzureichende Symptomkontrolle über den Proxy einer Therapieeskalation abzubilden. Hierbei stellt sich die Frage, wie sensitiv / spezifisch der Proxy im konkreten Fall ist. Häufig müssen zusätzliche Annahmen getroffen werden, wie z. B. zum

zeitlichen Abstand der therapeutischen Maßnahmen zu dem Zeitpunkt der Therapiebedürftigkeit.

Der Arbeitsaufwand im vorliegenden Projekt fiel bei dieser erstmaligen Verwendung der betrachteten Datenbasis vergleichsweise hoch aus. Für das Antragsverfahren und die Datenübermittlung wurde eine längere Vorlaufzeit benötigt. Ein großer Teil des Arbeitsaufwands entfiel auf die Entwicklung und Programmierung des Auswertungsskriptes zur Ermittlung der Prävalenz der jeweiligen Erkrankungen und Häufigkeit der medikamentösen Verschreibungen. Nach der Makrofizierung dieser Auswertungsverfahren soll die weitere Bearbeitung in zukünftigen Anwendungsgebieten deutlich beschleunigt werden, insbesondere, wenn die ICD-Codes für die Erkrankungen und ATC für die Verschreibungen klar definiert werden können.

6 Diskussion

Hinsichtlich der Vorteile und Limitationen von Routinedatenanalyse generell sei auf Ohlmeier et al. (2014) [60] und Schubert et al. (2014) [61]. verwiesen. Zu den Vorteilen zählen u. a. große Stichprobenumfänge und kein Selektions- und Recall-Bias. Zu den Nachteilen zählen u. a. das Fehlen relevanter Informationen aufgrund des Abrechnungscharakters der Daten und keine Aussage über Personen, die das Gesundheitssystem nicht beanspruchen.

Im Folgenden werden die Besonderheiten und die Limitationen der gewählten Vorgehensweisen näher beleuchtet.

6.1 Bestimmung der Nennerpopulation

Dadurch, dass die Basis der Auswertung alle über 365 Tage (bzw. für das Jahr 2016 über 366 Tage) durchgehend versicherten Personen im jeweiligen Referenzjahr bilden (Nennerpopulation), sind schwersterkrankte Patientinnen und Patienten, die unterjährig sterben, nicht berücksichtigt. Das gewählte Vorgehen ist deshalb bei lebensbedrohlichen Erkrankungen bzw. Erkrankungen mit hoher Letalität nur eingeschränkt anwendbar, denn betroffene Patientinnen und Patienten werden bereits in der Nennerpopulation ausgeschlossen. Für chronische Erkrankungen mit langer Überlebensdauer, wie sie auch in diesem Arbeitspapier betrachtet wurden, ist hingegen davon auszugehen, dass die betreffenden Patientinnen und Patienten in der Nennerpopulation hinreichend vollständig erfasst werden.

6.2 Bestimmung der Zählerpopulation

Zur Erfassung der Patientinnen und Patienten in der Zählerpopulation in allen 3 betrachteten Indikationen mussten die entsprechenden Diagnosecodes bei ambulanter Behandlung mindestens 2-mal in unterschiedlichen Quartalen codiert worden sein oder es musste sich 1 spezifischer Diagnosecode im Zusammenhang mit einer dokumentierten Haupt- oder Nebendiagnose bei stationärer Behandlung finden. Dies bildet eine tatsächliche Inanspruchnahme der medizinischen Leistungen ab. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit leichter Erkrankung (z. B. manche COPD-Betroffene mit Schweregrad I), die keine regelhaften Arztkontakte benötigen oder deren gesundheitlicher Zustand vor dem Hintergrund anderer Kontakthanlässe in der Abrechnung des Vertragsarztes als nicht diagnosedokumentationsrelevant eingeschätzt wird, werden dadurch nicht erfasst und es kann eine Unterschätzung dieser Patientengruppe entstehen. Für chronische Erkrankungen, die eine wiederholte spezifische rezeptpflichtige Verordnung erfordern (z. B. COPD der Schweregrade II bis IV), ist hingegen nicht davon auszugehen, dass sich eine Unterschätzung ergibt, sofern der behandelnde Arzt die Diagnose auch festhält.

6.3 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

6.3.1 Einordnung der COPD-Prävalenz

Die höchste Prävalenz der COPD fand sich in der eigenen Auswertung für Versicherte aller Altersgruppen mit 4,13 % im Jahr 2017. In der in den AMNOG-Dossiers häufig zitierten

BOLD-Studie [46], die im Jahr 2005 durchgeführt wurde, fand sich mit 13,2 % eine deutlich höhere Prävalenz, wobei die BOLD-Studie nur Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren umfasste. Eine zusätzliche Analyse der Daten des WDWH für Versicherte im Alter von über 40 Jahren ergab eine Prävalenz von 6,09 %. Diese liegt weiterhin deutlich niedriger als die in der BOLD-Studie ermittelte (siehe Abschnitt 5.2.1). Da Personen in der BOLD-Studie mittels Spirometrie untersucht wurden, wurden auch Personen mit COPD identifiziert, die subjektiv keine diagnostische Abklärung oder spezifische Verordnung aufgrund ihrer COPD-Beschwerden benötigen. In diesem Arbeitspapier wurden hingegen nur Patientinnen und Patienten aufgegriffen, deren Erkrankung bei ambulanter Behandlung mindestens 2-mal in unterschiedlichen Quartalen eines Jahres oder 1-mal als Haupt- oder Nebendiagnose im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts codiert wurde. Dies setzt regelmäßige Arztkontakte der Patientinnen und Patienten voraus. Durch diesen Umstand kann zumindest teilweise die Diskrepanz erklärt werden. Außerdem beinhalten die Daten des WDWH Angaben zu Versicherten aus ganz Deutschland, während ausschließlich eine regionale Stichprobe von 683 Probandinnen und Probanden im Raum Hannover in der BOLD-Studie untersucht wurde. Durch die kleine Stichprobe in einem regionalen Gebiet könnte das Ergebnis der BOLD-Studie verzerrt sein, auch wenn die Spirometrie den Untersuchungsstandard darstellt. So haben von 2546 kontaktierten Personen 713 den Fragebogen vollständig ausgefüllt (Rücklaufquote 28 %). Von diesen wiederum konnten von 683 Personen komplette Datensätze einschließlich der Daten zur Spirometrie mit Reversibilitätstest erhoben werden. Dadurch, dass die Rücklaufquote gering war, lag vermutlich ein Selektionsbias vor, d. h., Personen mit höherem Aufklärungsbedarf haben eher die Chance ergriffen, eine mögliche Erkrankung spirometrisch abklären zu lassen, wodurch sich die höheren Prävalenzangaben für die leichteren Schweregrade I und II erklären lassen könnten. Eine weitere Verzerrung kann sich daraus ergeben haben, dass in der BOLD-Studie ein festes altersunabhängiges spirometrisches Kriterium ($FEV_1 / \text{Vitalkapazität [VK]} < 70 \%$) der Definition der COPD zugrunde gelegen hat [46]. Dieses in epidemiologischen Studien häufig angewendete Kriterium ist umstritten, da der fixe Grenzwert (70 %) im Vergleich zu altersabhängigen Grenzwerten des FEV_1 / VK zu einer Überdiagnose der COPD in höheren Altersgruppen und zu einer Unterdiagnose in jüngeren Altersgruppen führt [62,63]. Hierdurch könnte die in der BOLD-Studie geschätzte Prävalenzangabe eine Überschätzung darstellen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass dieser Effekt grundsätzlich auch in diesem Generalauftrag zum Tragen gekommen sein dürfte, da den codierten Diagnosen, die zum Aufgreifen der Patientinnen und Patienten herangezogen wurden, ebenfalls spirometrische Messwerte zugrunde liegen.

Für den Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen des Datensatzes der WDWH mit anderen Studien in dieser Indikation bietet sich insbesondere die Studie von Akmatov et al. (2019) [64] an, da es sich bei dieser ebenfalls um eine Routinedatenauswertung eines großen Datensatzes handelt. Akmatov et al. (2019) [64] stellen neben den Ergebnissen einer von ihnen durchgeführten Routinedatenanalyse eine Übersicht ausgewählter Studien zur Prävalenzschätzung der COPD in Deutschland dar mit Angaben zur Studienpopulation, Region / Ort, Alter, Stichprobengröße und Falldefinitionen. Die Prävalenzangaben der

ausgewählten und zusammenfassend dargestellten Studien schwanken zwischen 3,7 % [65] und 21,5 % [66] bei Betrachtung aller eingeschlossenen Altersgruppen. Außerdem zeigen sich eine höhere Prävalenz bei einem höheren Alter der Studienpopulation [62,67], eine Abhängigkeit vom Bildungsniveau [67] sowie regionale Unterschiede [66,67]. Die Autorinnen und Autoren berichten, dass sich auf Basis der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V, also von allen GKV-Versicherten, die im Kalenderjahr 2017 mindestens 1-mal ambulant eine vertragsärztliche Leistung in Anspruch genommen haben (d. h. ohne zusätzliche Berücksichtigung stationärer Diagnosen), bei den ≥ 40 -Jährigen hochgerechnet eine Prävalenz von 6,37 % ergab, was in einer ähnlichen Größenordnung liegt wie die Ergebnisse der eigenen Auswertung (Prävalenz für 2017 mit 6,09 %, siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleichende Darstellung der Ergebnisse und Selektionskriterien zur Indikation COPD im Datensatz des WDWH und der Routinedatenanalyse von Akmatov et al. (2019)

Selektionskriterien und Ergebnisse	GA17-04	Akmatov et al. [64]
Selektionskriterien COPD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD-10-Codes J44.- COPD ▪ M2Q ▪ gesicherte ambulante Diagnosen ▪ stationäre Diagnosen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD-10-Codes J44.- COPD ▪ M2Q ▪ gesicherte ambulante Diagnosen
Auswertungsziel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rohe Prävalenz ▪ altersstandardisierte Prävalenz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rohe Prävalenz ▪ altersstandardisierte Prävalenz
Datenbasis	BARMER-Daten	GKV-Versicherte in Deutschland
Hochrechnung auf die Gesamtheit der GKV-Versicherten ^a	erfolgt ^a	nicht erforderlich
Altersrange	18 bis 100 Jahre	≥ 40 Jahre
Betrachtungszeitraum	2015 bis 2017	2009 bis 2017
Durchgängig Versicherte pro Jahr	ja	k. A.
Verstorbene im Analysejahr	nicht berücksichtigt	k. A.
Grundgesamtheit Versicherte (rund)	rund 8,6 Millionen Versicherte	rund 40,5 Millionen Versicherte
Prävalenzen		
Jahr 2014	k. A.	6,09 %
Jahr 2015	3,56 % (≥ 40 Jahre: 5,17 %)	6,24 %
Jahr 2016	4,13 % (≥ 40 Jahre: 6,04 %)	6,37 %
Jahr 2017	4,13 % (≥ 40 Jahre: 6,09 %)	6,37 %
<p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version; k. A.: keine Angabe; M2Q: Die Erkrankung wurde bei ambulanter Behandlung mindestens 2-mal in unterschiedlichen Quartalen eines Jahres codiert.</p> <p>a: In der KM-6-Statistik ist die Anzahl aller zum 01.07. eines Jahres gesetzlich krankenversicherter Personen, gegliedert nach Altersgruppe, Wohnort, Versichertenstatus und Kassenart, enthalten. Sie wird jährlich vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht.</p>		

6.3.2 Einordnung der COPD-Schweregrade

In der in den Dossiers häufig zitierten BOLD-Studie beträgt die Prävalenz jeweils 7,4 % für Schweregrad I, 5,0 % für Schweregrad II und 0,8 % für Schweregrade III und IV [46]. Im Vergleich dazu ergab sich in der eigenen Auswertung der Daten des WDWH aus dem Referenzjahr 2017 bei Versicherten ≥ 40 Jahren für die einzelnen Schweregrade jeweils eine Prävalenz von 0,46 % für Schweregrad I, 0,88 % für Schweregrad II, 0,58 % für Schweregrad III und 0,58 % für Schweregrad IV sowie 3,59 % für den unklaren Schweregrad. Ein Vergleich der Schweregradverteilung ist nur eingeschränkt möglich, da 1. die Gesamtprävalenzen unterschiedlich sind und 2. in der eigenen Auswertung ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten einem unklaren Schweregrad (Diagnosecodes J44.-9, siehe Abschnitt 4.2.3.3) zugeordnet wurde, wohingegen die letztlich 683 untersuchten der 2546 ausgewählten Personen in der BOLD-Studie durch die Spirometrie einem eindeutigen Schweregrad zugeordnet wurden. Grundsätzlich ergibt sich aus dem hohen Anteil mit unklarem Schweregrad in der Auswertung der Daten des WDWH eine Unterschätzung der Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit den Schweregraden I bis IV. Weiterhin ist es bei einem unklaren Schweregrad fraglich, ob sich die darin enthaltenen Patientinnen und Patienten im gleichen Verhältnis auf die 4 Schweregrade verteilen wie die Patientinnen und Patienten mit den Schweregraden I bis IV. Wenn man annimmt, dass unter abrechnungstechnischen Gesichtspunkten im vertragsärztlichen System ein Anreiz besteht, Erkrankte mit hohem Behandlungsaufwand im Hinblick auf die Diagnose(n) umfassend und spezifisch zu beschreiben, könnte in der hier vorgenommenen Auswertung die Fallverteilung in Wahrheit eher in Richtung der Fälle mit weniger ausgeprägtem Schweregrad verschoben sein. Deswegen wurde auf eine pauschale Aufteilung der Patientinnen und Patienten mit unklarem Schweregrad auf die Schweregrade I bis IV verzichtet.

Des Weiteren lässt es sich erkennen, dass in der BOLD-Studie der Anteil der Schweregrade I und II den der Schweregrade III und IV deutlich übersteigt. Dieses Bild zeigt sich nicht in der eigenen Auswertung. Vielmehr verteilen sich die 4 Schweregrade eher gleichmäßig. Dass in der BOLD-Studie als Ursache für diesen Effekt ein Selektionsbias zum Tragen gekommen sein kann, wurde bereits in Abschnitt 6.3.1 dargestellt. In der Auswertung der Daten des WDWH könnte die Verteilung der Schweregrade auf die Auswahl der Aufgreifkriterien (siehe Abschnitt 4.2.3.4) zurückzuführen sein. Ein Aufgreifkriterium bewirkte, dass bei gleicher Anzahl von Codes unterschiedlicher Schweregrade der jeweils höhere Schweregrad gewählt wurde. Um die Auswirkungen dieses Aufgreifkriteriums zu untersuchen, wurde testweise entsprechend bei gleicher Anzahl von Codes unterschiedlicher Schweregrade der jeweils niedrigere Schweregrad gewählt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich aus einer solchen veränderten Programmierlogik keine schwerwiegenden Abweichungen der prozentualen Anteile der Patientinnen und Patienten mit höherem Schweregrad ergeben.

Repräsentative Schätzungen zur Verteilung der 4 COPD-Schweregrade finden sich nur in wenigen Untersuchungen:

In einer Untersuchung von de Marco et al. (2004) [65] wurden beispielsweise 4388 Patientinnen und Patienten unter 45 Jahren in 2 deutschen Studienzentren im Hinblick auf das Vorliegen einer COPD untersucht und auf Grundlage spirometrischer Ergebnisse in einen der 4 Schweregrade eingeteilt. Dabei wiesen 2,4 % einen Schweregrad I, 1,3 % einen Schweregrad II oder III und 0 % einen Schweregrad IV auf. Aufgrund des eingeschränkten Altersbereichs ist diese Verteilung allerdings nur bedingt mit den Ergebnissen der Auswertung des Datensatzes des WDWH vergleichbar.

In 2 großen deutschen Beobachtungsstudien wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit COPD eingeschlossen und auf Basis spirometrischer Untersuchungen einem der 4 Schweregrade zugeteilt:

In der DACCORD-Studie von Kardos et al. (2017) [68] wurden 3137 Patientinnen und Patienten mit COPD im Alter von ≥ 40 Jahren spirometrisch untersucht. Von diesen Patientinnen und Patienten wurden 19,8 % Schweregrad I, 49,2 % Schweregrad II, 26,1 % Schweregrad III und 4,9 % Schweregrad IV zugeordnet.

In der COSYCONET-Studie Karch et al. (2016) [69] wurden 2291 Patientinnen und Patienten mit COPD von ≥ 40 Jahren ebenfalls mit Spirometrie untersucht und einem eindeutigen Schweregrad zugeordnet. Hier wurden 9,0 % mit Schweregrad I, 42,0 % mit Schweregrad II, 38,1 % mit Schweregrad III und 10,9 % mit Schweregrad IV berichtet.

Insgesamt zeigt sich ein sehr heterogenes Bild im Hinblick auf die Verteilung der Schweregrade bei COPD-Patientinnen und -Patienten. Wiesen in der BOLD-Studie [46] sowie in der Studie von de Marco [65] verhältnismäßig viele Patientinnen und Patienten mit COPD einen leichten Schweregrad I auf, fanden sich in der DACCORD- [68] und COSYCONET-Studie [69] verhältnismäßig viele Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad II oder III. Patientinnen und Patienten mit Schweregrad IV waren in den betrachteten Studien jeweils verhältnismäßig selten vertreten. In der Auswertung des Datensatzes des WDWH ergab sich hingegen eine eher gleichmäßige Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die 4 Schweregradgruppen, allerdings wie oben dargestellt auch ein hoher Anteil unklarer Schweregrade. Die hier dargestellten Studien unterscheiden sich insgesamt stark im Hinblick auf das Design der Erhebung bzw. die Art des ausgewählten Datenmaterials (Abrechnungsdaten, Befunddaten aus klinischen Untersuchungen), die Intention der Studie (z. B. Abrechnungsdaten, Prävalenzerhebung, Versorgungsbeobachtung), die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (z. B. Altersgruppen) und die Methodik (z. B. Einschluss von Patientinnen und Patienten). Hierdurch sind ein Vergleich mit den Ergebnissen der Auswertung des Datensatzes des WDWH und eindeutige Aussagen zur Verteilung der Schweregrade nur eingeschränkt möglich. Wie oben bereits dargestellt, können in dieser Auswertung niedrige Schweregradgruppen allerdings unterrepräsentiert sein, da sich in den Routinedaten nur in Anspruch genommene Leistungen abbilden und durch das Aufgreifkriterium einer wiederholten Verordnung insbesondere Patientinnen und Patienten erfasst werden, die eine kontinuierliche Versorgung benötigen. Bei Patientinnen und Patienten mit geringeren

Schweregraden ist davon auszugehen, dass diese seltener oder sogar keine regelmäßigen Leistungen benötigen und somit durch die gewählten Aufgreifkriterien nicht erfasst wurden.

6.3.3 Einordnung der COPD-Exazerbationen

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen wird in AMNOG-Dossiers [14-17,47] in der Regel mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit ICS-Behandlung gleichgesetzt. Hierbei wurde die Annahme getroffen, dass eine Patientin bzw. ein Patient mit einer ICS-Dauermedikation im Referenzjahr (z. B. im Jahr 2017) in der jüngeren Vergangenheit (z. B. im Jahr 2016 oder im Vorjahr) ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr hatte. In der eigenen Auswertung wurden alternativ zu diesem Vorgehen exazerbationsspezifische Diagnosecodes zugrunde gelegt, welche es erlaubten, Exazerbationen im Referenzjahr (z. B. 2017) auf eine direkte Art und Weise zu erfassen. Der unterschiedliche Ansatz erklärt zumindest zum Teil, warum sich in der eigenen Auswertung ein geringerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen bei den Schweregraden III und IV ergab. Grundsätzlich denkbar wäre auch, eine Verschreibung von kurz wirksamen Beta2-Sympathomimetika (SABA), einem Antibiotikum oder systemischen Kortikosteroiden stellvertretend für eine Exazerbation auszuwerten. Dieser Ansatz wurde nicht verfolgt, da davon ausgegangen wird, dass diese Medikationen zu unspezifisch sind, um eine atemwegsbezogene Exazerbation hinreichend präzise zu erfassen.

6.4 Einordnung der Ergebnisse zur PAH

PAH ist eine seltene Erkrankung. Die Datenbank Orphanet, welche Informationen zu seltenen Krankheiten und Medikamenten zur Behandlung seltener Krankheiten bereitstellt, gibt für den gesamten Formenkreis der PAH eine Prävalenz von 5 Fällen pro 1 Million Personen an [70]. Für Deutschland finden sich in der Literatur Angaben zur Prävalenz von 25,9 pro 1 Million Erwachsene von Hoepfer et al. (2016) [54]. In der Auswertung des Datensatzes des WDWH ergaben sich hingegen Prävalenzen von 125 pro 1 Million Erwachsene im Jahr 2015, 130 pro 1 Million Erwachsene im Jahr 2016 und 157 pro 1 Million Erwachsene im Jahr 2017 (siehe Abschnitt 5.1.2). Die Angabe von Hoepfer et al. basiert auf einer Auswertung des COMPERA-Registers, in das bis Ende des Jahres 2014 insgesamt 1752 PAH-Patientinnen und -Patienten mit den WHO-Funktionsklassen I bis IV eingeschlossen wurden. Mit ca. 9000 Patientinnen und Patienten in 62 Zentren in 9 europäischen Ländern ist das Register eines der größten in der Indikation pulmonaler Hypertonie und PAH [55,56]. Jedoch liegt mit diesem Register keine Vollerfassung vor: Die Teilnahme der Patientinnen und Patienten ist freiwillig und Zentren, die im Jahr weniger als 10 Patientinnen und Patienten melden, können sich nicht beteiligen. Auch umfasst das COMPERA-Register ausschließlich neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten. Berücksichtigt sind zudem nur Patientinnen und Patienten mit einem Therapiebeginn ab 2007, da das Register 2007 initiiert wurde [55,71]. In der Auswertung des COMPERA-Registers von Hoepfer et al. [54] wurden Patientinnen und Patienten identifiziert, die folgende Diagnosekriterien der PAH erfüllen: mittlerer pulmonal arterieller Druck von ≥ 25 mmHg und pulmonalkapillärer Verschlussdruck ≤ 15 mmHg in Ruhe, invasiv gemessen mittels Rechtsherzkatheter und unter Ausschluss anderer Formen der pulmonalen Hypertonie. Somit

greift diese Auswertung auf die Diagnosekriterien anstatt auf ICD-10-Diagnosecodes allein zurück, was bezogen auf die Diagnosegenauigkeit vorteilhaft sein kann.

Für eine Einordnung der Ergebnisse der Auswertung des Datensatzes des WDWH kommen neben Registerstudien auch Routinedatenanalysen wie die häufig in Dossiers zitierten Auswertungen der IMS-LRx-Datenbank infrage. Die IMS-LRx-Datenbank enthält ca. 60 % aller eingelösten Verordnungen der gesetzlich Krankenversicherten [72]. Anhand der Verordnungen PAH-spezifischer Arzneimittel wurde in Dossiers die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation geschätzt (siehe Abschnitt 5.2.2). Bei der IMS-LRx-Datenbank stehen im Gegensatz zum COMPERA-Register nur Medikamentenverordnungen zum Aufgreifen der Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Auch hier sind allerdings, wie oben bereits dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.4.3), die für PAH zugelassenen Wirkstoffe für sich genommen nicht spezifisch für die Erkrankung und auch für andere Erkrankungen zugelassen.

Um Patientinnen und Patienten mit PAH zu identifizieren, wurden im Rahmen der Auswertung des Datensatzes des WDWH deshalb nur diejenigen berücksichtigt, bei denen sowohl relevante ICD-Diagnosen als auch Verordnungen eines relevanten Wirkstoffs codiert waren. Auf diese Weise wurde angestrebt, Patientinnen und Patienten mit PAH spezifischer aufzugreifen. Darüber hinaus ist ein Vergleich der Ergebnisse der Auswertung des Datensatzes des WDWH mit den Angaben der dargestellten Vergleichsstudien nur eingeschränkt möglich, da bei der Auswertung des Datensatzes des WDWH durch die Kombination mit codierten Diagnosen und Daten zur Verordnung PAH-spezifischer Arzneimittel gleichzeitig eine Eingrenzung auf spezifische Schweregrade vorgenommen wurde, um insbesondere Patientinnen und Patienten aufzugreifen, die in den gängigen Anwendungsgebieten dieser Indikation zur Zielpopulation gehören. So sind die einbezogenen Wirkstoffe sämtlich nicht für die WHO-Funktionsklasse I, sondern erst ab der WHO-Funktionsklasse II zugelassen.

Die Ergebnisse der eigenen Auswertung kommen den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PAH auf Basis der IMS-LRx-Datenbank näher als den Angaben aus dem COMPERA-Register (siehe Abschnitt 5.2.2). Mögliche Ursachen hierfür könnten darin bestehen, dass das COMPERA-Register wie oben dargestellt Patientinnen und Patienten mit PAH in Deutschland untererfasst und / oder dass keine Hochrechnung auf die Bevölkerung in Deutschland vorgenommen wurde.

6.5 Einordnung der Ergebnisse zu Asthma bronchiale

Im Rahmen der eigenen Analyse zeigte sich über die 3 Betrachtungsjahre hinweg eine geringfügig ansteigende Anzahl an Asthmapatientinnen und -patienten insgesamt – von 3 103 251 (5,02 %) im Jahr 2015 über 3 588 181 (5,75 %) im Jahr 2016 bis zu 3 645 469 (5,79 %) im Jahr 2017 (siehe Abschnitt 5.1.3). Die Zunahme zwischen 2015 und 2016 könnte einem echten Häufigkeitszuwachs entsprechen oder einfach durch gewisse Unschärfen der Dokumentation bedingt sein, zumal der Unterschied zwischen den Jahren 2016 und 2017 gering ausgefallen ist.

Im vorliegenden Arbeitspapier wurde eine Prävalenz von 5,79 % des Asthmas bronchiale im Jahr 2017 unter Erwachsenen unter Verwendung der ICD-10-Codes J45.- Asthma bronchiale und J46 Status asthmaticus ermittelt. Dies ist in der Größenordnung etwa vergleichbar mit den Ergebnissen der in den Dossiers zitierten Studien (siehe Abschnitt 5.2.3).

Darüber hinaus zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den Ergebnissen einer aktuell publizierten Routinedatenanalyse von Akmatov et al. [73]. Die Autorinnen und Autoren nutzten als Datengrundlage allein die vertragsärztlichen Abrechnungsdaten aller GKV-Versicherten (soweit diese nicht ausschließlich in selektivvertraglichen Konstellationen betreut wurden) des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) der Jahre 2009 bis 2016. Eine vergleichende Gegenüberstellung der Methodik sowie der Ergebnisse der Untersuchung von Akmatov et al. mit diesem Generalauftrag findet sich in Tabelle 18.

Trotz teilweise abweichenden methodischen Vorgehens liegen die Ergebnisse zu den geschätzten Prävalenzen vergleichbarer Jahre in sehr ähnlicher Größenordnung. Es zeigt sich in beiden Untersuchungen ein leicht zunehmender Trend der Prävalenz im Laufe der Betrachtungsjahre.

Tabelle 18: Vergleichende Darstellung der Ergebnisse und Selektionskriterien zur Indikation Asthma im Datensatz des WDWH und der Routinedatenanalyse von Akmatov et al. (2018)

Selektionskriterien und Ergebnisse	GA17-04	Akmatov et al. [73]
Selektionskriterien Asthma	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD-10-Codes J45.- Asthma bronchiale ▪ J46 Status asthmaticus ▪ M2Q ▪ gesicherte ambulante Diagnosen ▪ stationäre Diagnosen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD-10-Codes J45.- Asthma bronchiale ▪ M2Q ▪ gesicherte ambulante Diagnosen
Auswertungsziel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rohe Prävalenz ▪ altersstandardisierte Prävalenz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inzidenz ▪ altersstandardisierte Prävalenz
Datenbasis	BARMER-Daten	GKV-Versicherte in Deutschland
Hochrechnung auf die Gesamtheit der GKV-Versicherten ^a	erfolgt ^a	nicht erforderlich
Altersrange	18 bis 100 Jahre	0 bis \geq 75 Jahre
Betrachtungszeitraum	2015 bis 2017	2009 bis 2016
durchgängig Versicherte pro Jahr	ja	k. A.
Verstorbene im Analysejahr	nicht berücksichtigt	k. A.
Grundgesamtheit Versicherte (rund)	rund 8,6 Millionen Versicherte	rund 70,4 Millionen Versicherte davon: 58,2 Millionen \geq 18 Jahre 12,2 Millionen $<$ 18 Jahre
Prävalenzen		
Jahr 2014	k. A.	5,45 %
Jahr 2015	5,02 %	5,62 %
Jahr 2016	5,75 %	5,76 %
Jahr 2017	5,79 %	k. A.
<p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version; k. A.: keine Angabe; M2Q: Die Erkrankung wurde bei ambulanter Behandlung mindestens 2-mal in unterschiedlichen Quartalen eines Jahres codiert.</p> <p>a: In der KM-6-Statistik ist die Anzahl aller zum 01.07. eines Jahres gesetzlich krankenversicherter Personen, gegliedert nach Altersgruppe, Wohnort, Versichertenstatus und Kassenart, enthalten. Sie wird jährlich vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht.</p>		

Das Ziel der Analyse des Datensatzes des WDWH war weiterhin, die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma zu ermitteln, das trotz hoher Dosen an ICS + LABA unzureichend kontrolliert ist. Eine direkte Operationalisierung des Schweregrads war dabei nicht erforderlich, weil sich dies durch die Operationalisierung der Medikation (hohe Dosen an ICS + LABA) erübrigte.

Um Patientinnen und Patienten mit ICS + LABA-Verordnungen zu identifizieren, wurden entweder die ATC-Codes für ICS und LABA in loser Kombination oder die Fixkombinationen aus ICS + LABA berücksichtigt. Bei der losen Kombination war es ausreichend, wenn sich eine ICS- und eine LABA-Verordnung im Betrachtungsjahr fand. Bei diesem Vorgehen ist nicht zu

beurteilen, ob es sich um eine Kombinationstherapie handelte oder ein Therapiewechsel vorlag. Es könnte zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus ICS + LABA geführt haben.

Aus der GKV-Routinedatenauswertung der InGef-Datenbank ergab sich ein Anteil von 17,85 % erwachsener Asthmapatientinnen und -patienten, die eine Kombination mit mittel oder hoch dosiertem ICS + LABA im Jahr 2015 erhalten haben (Dossier zu A18-11 Benralizumab [36]). Im vorliegenden Arbeitspapier ergab sich ein etwas geringerer Anteil von 12,54 % erwachsener Asthmapatientinnen und -patienten, die eine Kombination mit hoch dosiertem ICS + LABA im gleichen Jahr erhalten haben. Mögliche Gründe für die abweichenden Anteilswerte können in den unterschiedlichen verwendeten Datenbanken liegen oder auf unterschiedliche Operationalisierungen zurückgehen. So wurde beispielsweise in der GKV-Routinedatenauswertung der InGef-Datenbank eine Kombination mit mittel oder hoch dosiertem ICS + LABA berücksichtigt und in der Auswertung des WDWH eine Kombination mit hoch dosiertem ICS + LABA. Da ein Goldstandard für indikationsspezifische Auswertungen von Routinedaten fehlt, sind grundsätzlich verschiedene Ansätze begründbar.

Die größte Herausforderung bestand in der Umsetzung einer Behandlung mit ICS in hoher Dosis. Da der Datensatz den Umfang der verordneten Menge in DDDs enthielt, lagen Angaben über die verordnete Menge direkt vor. Die Limitationen des zur Bestimmung der Dosierung gewählten Reichweitenansatzes bestehen darin, dass zum einen in Leitlinien [34,35,43] uneinheitlich definiert wurde, was als hoch dosiert gilt. Zweitens kann ein Wirkstoff mit einem einzigen ATC-Code 2 Darreichungsformen und somit 2 DDDs haben. Die detaillierte Darreichungsform ist im Datensatz jedoch nicht abgebildet. Drittens hat nicht jeder Wirkstoff eine DDD (z. B. Betamethason), was eine Auswertung entsprechend dem hier gewählten Reichweitenansatz der Verordnungen erschwerte. Viertens beziehen sich die DDDs von Kombinationstherapien mit LABA + ICS auf die LABA und nicht auf die ICS. Hierdurch ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse in diesem Schritt eingeschränkt und es ergibt sich Unsicherheit bei diesem Vorgehen.

Die Ergebnisse der eigenen Analyse des Datensatzes des WDWH zeigen einen moderaten Anstieg der Patientenzahl für die IgE-Teilpopulation – von 2922 im Jahr 2015 über 3136 im Jahr 2016 bis zu 3757 im Jahr 2017 entsprechend der hier verwendeten Operationalisierung der Zielgruppe (siehe auch Abschnitt 4.2.5.8). Bei den Auswertungen zur Prävalenz der IgE-Teilpopulation wurden Patientinnen und Patienten gesucht, die für eine Behandlung mit Omalizumab infrage kommen. Dadurch, dass asthmaspezifische Laborwerte, Symptomkontrolle und Körpergewicht im Datensatz des WDWH nicht enthalten sind, wurde auf das Vorliegen der Zugehörigkeit zu einer solchen IgE-Teilpopulation entschieden, wenn neben mindestens 2 gesicherten Asthmediagnosen mindestens eine spezifische Anti-IgE-gerichtete Verordnung (Omalizumab) in 2 Quartalen im jeweiligen Indexjahr vorlag (siehe Abschnitt 4.2.5.8).

Ein solcher Ansatz mag zu einer Unterschätzung der Fallzahlen führen, da nicht notwendigerweise alle, die für Omalizumab infrage kommen, tatsächlich diesen Wirkstoff erhalten. Umgekehrt ist es weniger wahrscheinlich, dass diejenigen Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit Omalizumab behandelt werden, den Wirkstoff nicht hätten bekommen dürfen. Die Gründe für den in den Auswertungen des Datensatzes des WDWH gefundenen moderaten Anstieg der Patientenzahl für die IgE-Teilpopulation sind unklar. Denkbar sind bspw. neben den insgesamt gestiegenen Prävalenzzahlen eine erhöhte Aufmerksamkeit für den Wirkstoff Omalizumab bzw. eine Änderung des Verschreibungsverhaltens der Ärztin bzw. des Arztes.

Das Vorgehen bei der Ermittlung der IgE-Teilpopulation in den beiden AMNOG-Dossiers [37,38] ist mit der eigenen Auswertung methodisch nicht vergleichbar. In beiden Dossiers wurde die Anzahl aller Asthmapatientinnen und -patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis von Befragungsstudien zunächst ermittelt (siehe Abschnitt 5.2.3) und anschließend mit einem aus klinischen Studien gewonnenen Anteil der Patientinnen und Patienten der IgE-Teilpopulation multipliziert, wohingegen in der eigenen Auswertung die Patientinnen und Patienten direkt über die Verordnung des Wirkstoffs Omalizumab aufgegriffen wurden. Insgesamt lagen die Ergebnisse dieses Arbeitspapiers (3136 bzw. 3757 erwachsene Patientinnen und Patienten in der GKV) innerhalb der angegebenen Spanne im Dossier zu Mepolizumab [37] und in ähnlicher Größenordnung wie die im Dossier zu Reslizumab [38] angegebene Obergrenze.

6.6 Nutzbarkeit der Daten für weitere Fragestellungen

Die Daten des WDWH können einige Fragestellungen mit hinreichender Sicherheit beantworten, beispielsweise Fragen zur Prävalenz von chronischen Erkrankungen wie COPD, PAH und Asthma, bei denen eine regelmäßige Inanspruchnahme von Arztkontakten oder anderen medizinischen Leistungen zu erwarten ist. Häufig müssen allerdings weitere Spezifikationen vorgenommen werden, da die Zielpopulation bspw. nicht alle Patientinnen und Patienten mit Asthma umfasst. Dabei könnten folgende Situationen auftreten:

- 1) Manche Spezifikationen lassen sich auf Basis der im Datensatz enthaltenen Informationen eindeutig umsetzen mit gut interpretierbaren Ergebnissen.
- 2) Manche Spezifikationen lassen sich auf Basis der im Datensatz enthaltenen Informationen eindeutig umsetzen (bspw. der COPD-Schweregrad), jedoch sind die Ergebnisse aufgrund unspezifischer Angaben schwer interpretierbar.
- 3) Zu manchen Spezifikationen fehlen direkte Informationen im Datensatz, allerdings lassen sie sich über andere Parameter operationalisieren (Beispiel: hoch dosiertes ICS).
- 4) Manche Spezifikationen lassen sich aufgrund von fehlenden Informationen im Datensatz nicht umsetzen (beispielsweise Eosinophilie).

Diese theoretische Unterscheidung der 4 Kategorien ist in der Praxis nicht leicht abzugrenzen und auch häufig zu Beginn der Auswertung nicht absehbar. Insbesondere wenn man fehlende Informationen über andere Parameter operationalisieren möchte (Kategorie 3), ist dies meist mit einem erhöhten zeitlichen und fachlichen Ressourcenaufwand verbunden. Um eine geeignete Operationalisierung zu entwickeln, wäre es grundsätzlich empfehlenswert, ein Team aus Projektleitung, einer oder einem medizinischen Sachverständigen und einer Statistikexpertin bzw. einem Statistikexperten zu bilden. Dadurch, dass sich Angaben häufig nicht direkt dem Datensatz entnehmen lassen und Operationalisierungen vorgenommen werden müssen, um Kriterien abzubilden, sind Aussagen häufig mit Limitationen verbunden und die Interpretierbarkeit ist eingeschränkt (siehe Abschnitt 6.5). Der Aufwand und der Nutzen müssen je nach Fragestellung individuell geprüft werden. In diesem Generalauftrag wurde beispielsweise zunächst überlegt, Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen über Antibiotika-Verschreibungen aufzugreifen, um zusätzlich die Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen zu identifizieren, die keine entsprechenden Diagnosecodes aufweisen. Eine Verschreibung von Antibiotika kann allerdings auch andere Gründe haben als das Vorliegen einer COPD-Exazerbation und zudem ist eine COPD-Exazerbation nicht zwingend mit einer Antibiotika-Verordnung zu behandeln. Deshalb wurde dieser Ansatz verworfen.

Schwierigkeiten können sich ergeben bei Fragestellungen, bei denen es erforderlich ist, die Inzidenz einer Erkrankung auszuwerten, da hierzu mehrere Jahre betrachtet werden müssen. Dies kann zu methodischen Problemen führen, da u. a. der Anteil der in diesem mehrjährigen Zeitraum durchgängig versicherten Patientinnen und Patienten kleiner wird als bei Betrachtung ausschließlich eines Jahres. Dieser Fall wurde in der eigenen Auswertung nicht betrachtet, da die 1-Jahres-Prävalenz für die Bestimmung der Zielpopulation ausreichte.

Bei den in der eigenen Auswertung betrachteten Indikationen war es außerdem nicht erforderlich, Aussagen zum Therapieverlauf zu gewinnen, was ggf. jedoch in anderen Indikationen notwendig sein kann. Um einen Therapieverlauf abzubilden, müssen bei chronischen Erkrankungen in der Regel mindestens 2 aufeinanderfolgende Jahre miteinander verknüpft werden. Dies kann zu methodischen Problemen führen, da u. a. wie bereits beschrieben der Anteil der durchgängig versicherten Patientinnen und Patienten kleiner wird als bei Betrachtung ausschließlich eines Jahres. Des Weiteren lässt sich den Daten in der Regel nicht entnehmen, warum Patientinnen und Patienten eine Therapieumstellung erfahren (z. B. aufgrund von Unverträglichkeiten, unzureichender Einstellung, Resistenzbildung etc.). Diese Informationen können aber in einigen Indikationen gerade relevant sein, wie bspw. bei einer Humanes-Immundefizienzvirus(HIV)-bedingten Erkrankung. Auch fehlen Informationen, warum Patientinnen und Patienten eine bestimmte Therapie als Initialtherapie oder als Folgetherapie erhalten haben. Hinzu kommt die Tatsache, dass manche Wirkstoffe gleich für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sind.

In Fällen, in denen beispielsweise unterschiedliche Organmanifestationen einer Erkrankung auf verschiedene Hauptgruppen der ICD verteilt sind (z. B. mikrovaskuläre Komplikationen bei Diabetes mellitus), kann es zudem sinnvoll sein, die aktuellen ICD-Auswahlen des

Bundesversicherungsamtes (BVA) zur Berechnung der Kennwerte des Morbi-RSA zu berücksichtigen und nicht nur auf eine Selektion der vom klinischen Verständnis her naheliegenden ICD-Diagnosen abzuheben. Ergänzend wäre allerdings zu prüfen, inwiefern die in den jeweiligen hierarchisierten Morbiditätsgruppen erfassten Patientengruppen tatsächlich alle der Zielpopulation zugerechnet werden können.

Zusammengefasst haben sich die Daten des WDWH bei Anwendungsgebieten als nutzbar erwiesen, deren Attribute sich direkt anhand der im Datensatz enthaltenen Informationen operationalisieren lassen.

7 Fazit

Die BARMER-Versorgungsdaten stellen eine mögliche Quelle zur Plausibilisierung von Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eines zu bewertenden Arzneimittels im Rahmen des AMNOG-Verfahrens dar.

Ihre Stärke liegt darin, dass auf dieser Grundlage in Ermangelung von oder als Ergänzung zu Angaben in der Literatur transparente Herleitungen zur Anzahl der für die Anwendung eines Wirkstoffes infrage kommenden Versicherten bzw. zu Teilschritten der Berechnung der Patientenzahlen vorgenommen werden können. Allerdings wird die Aussagekraft dadurch beschränkt, dass in diesem Datensatz allein abrechnungsbegründende Umstände und abrechnungsrelevante Leistungen repräsentiert sind.

Der vergleichsweise hohe Aufwand bei dieser erstmaligen Verwendung der Datenbasis könnte sich im Fall einer erneuten Nutzung aufgrund spezifischer Vorerfahrungen im Umgang mit der Datenauswertung reduzieren. Außerdem erscheinen weitere Anträge zur Nutzung der BARMER-Versorgungsdaten unabhängig von laufenden Bewertungen denkbar, um Untersuchungen zur Patientenzahl für ausgewählte Indikationen und zur Unterstützung der Kostenbestimmungen von Gesundheitsleistungen vorzunehmen. Auf diese Weise könnten die Daten zumindest im Hinblick auf vielfach zu betrachtende Anwendungsgebiete im AMNOG-Verfahren zur Plausibilisierung beitragen.

8 Literatur

1. Horenkamp-Sonntag D, Linder R, Wenzel F, Gerste B, Ihle P. Prüfung der Datenqualität und Validität von GKV-Routinedaten. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Ed). Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse; Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Bern: Huber; 2014. S. 314-330.
2. Lux G, Biermann J, Dahl H, Matusiewicz D, Mostardt S, Nimptsch U et al. Risikoadjustierung und Komorbiditäten. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Ed). Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse; Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Bern: Huber; 2014. S. 411-423.
3. Ten Thoren C, Mostardt S, Schwalm A, Zhou M, Gerber-Grote A. Auf der Suche nach der unbekanntem Zahl: Bestimmung der Patientenpopulation für die frühe Nutzenbewertung am Beispiel Diabetes mellitus Typ 2. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2017; 22(01): 35-42.
4. Bitzer EM, Bohm S, Hartmann A, Priess HW. BARMER GEK Report Krankenhaus 2014; Schwerpunktthema: Trends in der koronaren Revaskularisation. Siegburg: Asgard Verlagsservice; 2014. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 27). URL: <https://www.barmer.de/blob/36282/ae6291cced40b130bdc384ce98214d4a/data/pdf-report-krankenhaus-2014.pdf>.
5. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren durch das Bundesversicherungsamt [online]. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2010/Erlaeuterung.pdf.
6. Wissenschaftliches Institut der AOK, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 [online]. [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2015.pdf>.
7. Wissenschaftliches Institut der AOK, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. Köln: DIMDI; 2016.
8. Wissenschaftliches Institut der AOK, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017 [online]. [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>.

9. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée CP, Ewig S, Godnic-Cvar J et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungemphysem (COPD) [online]. 24.01.2018 [Zugriff: 18.04.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0061_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2019 report [online]. 2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
11. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 18.04.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/archiv/copd-vers1.9-lang.pdf>.
12. Almirall Hermal. Acclidiniumbromid (Eklira Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation / Bretaris Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.09.2012 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/41/#tab/dossier>.
13. Novartis Pharma. Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro Breezhaler/ Xoterna Breezhaler): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.11.2013 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/86/#tab/dossier>.
14. GlaxoSmithKline. Umeclidinium / Vilanterol (Anoro): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 01.08.2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/124/#tab/dossier>.
15. AstraZeneca. Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir Genuair / Brimica Genuair): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.01.2015 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/156/#tab/dossier>.
16. Boehringer Ingelheim Pharma. Tiotropium/Olodaterol (Spiolto Respimat): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/183/#tab/dossier>.
17. GlaxoSmithKline. Umeclidinium (Incruse): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 22.02.2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/214/#tab/dossier>.
18. GlaxoSmithKline. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta / Elebrato Ellipta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.11.2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/413/#dossier>.
19. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2017 [online]. 23.09.2016 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2017/>.

20. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2015 [online]. 19.09.2014 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2015/>.
21. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2016 [online]. 21.12.2015 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2016/>.
22. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: ESC Pocket Guidelines; Version 2015. Grünwald: Börm Bruckmeier 2016. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/2016_K_PLL_Pulmonale_Hypertonie.pdf.
23. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Der Kardiologe 2010; 4(3): 189-207.
24. Actelion. Opsumit 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Actelion. Uptravi 200/400/600/800/1.000/1.200/1.400/1.600 Mikrogramm Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. MSD. Adempas 0,5 mg/-1 mg/-1,5 mg/-2 mg/-2,5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Heumann. Bosentan Heumann 62,5 mg/125 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. AbZ Pharma. Sildenafil AbZ PAH 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. GSK. Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Ratiopharm. Tadalafil PAH-ratiopharm 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 12.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Bayer. Ventavis 10 Mikrogramm/ml / 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler: Fachinformationen [online]. 02.2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. OMT. REMODULIN 10 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Rotexmedica. Epoprostenol – Rotexmedica 0,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung [online]. 2018 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2018-09.pdf.

35. Global Initiative for Asthma. Leitfaden zum Management und zur Prävention von Asthma: die GINA-Leitlinien (für Erwachsene und Kinder über 5 Jahre) [online]. 2016 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-German-Pocket-Guide-GINA-2016-1.pdf>.
36. AstraZeneca. Benralizumab (Fasenra): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.02.2018 [Zugriff: 04.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/347/#tab/dossier>.
37. GlaxoSmithKline. Mepolizumab (Nucala): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.01.2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/216/#tab/dossier>.
38. TEVA. Reslizumab (CINQAERO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.01.2017 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/274/#tab/dossier>.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Mepolizumab [online]. 21.07.2016 [Zugriff: 31.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf.
40. Novartis Pharma. Xolair 150 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab [online]. 11.11.2010 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1231/2010-11-11_AM.RL4_Omalizumab_BAnz.pdf.
42. Scharmer U. Hausarzt Handbuch Asthma bronchiale und COPD: das Handbuch zu den Disease Management-Programmen (DMPs) Asthma bronchiale und Chronische obstruktive Lungenerkrankungen (COPD); Umsetzung von DMPs in der Hausarztpraxis. München: MED.KOMM; 2006.
43. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43(2): 343-373.
44. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres); 2015 bis 2017 [online]. [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

45. Kahn HA, Sempos CT. Statistical methods in epidemiology. New York: Oxford University Press; 1989. (Monographs in Epidemiology and Biostatistics; Band 12).
46. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland: Ergebnisse der BOLD-Studie. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(50): 2609-2614.
47. AstraZeneca. Acclidiniumbromid (Eklira Genuair/ Bretaris Genuair): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.11.2015 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/198/#tab/dossier>.
48. Kretschmann J, Hagen B, Altenhofen L, Weber A, Groos S. Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikationen in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein [online]. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 18. GAA-Jahrestagung; 20.-22.10.2011; Köln, Deutschland. 12.10.2011 [Zugriff: 13.12.2019]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml>.
49. Actelion Pharmaceuticals Deutschland. Macitentan (Opsumit): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.01.2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/#tab/dossier>.
50. Bayer Vital. Riociguat (Adempas): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 24.04.2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/110/#tab/dossier>.
51. Actelion Pharmaceuticals Deutschland. Selexipag (Uptravi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 13.06.2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/241/#tab/dossier>.
52. Actelion Pharmaceuticals Deutschland. Macitentan (Opsumit): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 12.10.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/266/#tab/dossier>.
53. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Circulation 2014; 129(1): 57-65.
54. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. Int J Cardiol 2016; 203: 612-613.
55. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J 2017; 50(2): 1700740.
56. COMPERA [online]. [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://compera.org/>.

57. Health and Social Care Information Centre, National Audit of Pulmonary Hypertension. National Audit of Pulmonary Hypertension 2013: report for the audit period 2012 [online]. 2013 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <https://files.digital.nhs.uk/publicationimport/pub13xxx/pub13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf>.
58. Robert Koch-Institut. Asthma bronchiale: Faktenblatt zu GEDA 2012; Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012« [online]. 08.04.2015 [Zugriff: 26.05.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Koerperliche_Aktivitaet.pdf?__blob=publicationFile.
59. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 698-706.
60. Ohlmeier C, Frick J, Prütz F, Lampert T, Ziese T, Mikolajczyk R et al. Nutzungsmöglichkeiten von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2014; 57(4): 464-472.
61. Schubert I, Ihle P, Köster I, Küpper-Nybelen J, Rentzsch M, Stallmann C et al. Daten für die Versorgungsforschung: Zugang und Nutzungsmöglichkeiten; Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [online]. 08.10.2014 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/downloads/deutsch/dimdi-sekundaerdaten-expertise.pdf>.
62. Karrasch S, Brüske I, Smith MP, Thorand B, Huth C, Ladwig KH et al. What is the impact of different spirometric criteria on the prevalence of spirometrically defined COPD and its comorbidities? Results from the population-based KORA study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 1881-1894.
63. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. Thorax 2008; 63(12): 1046-1051.
64. Akmatov MK, Steffen A, Holstiege J, Bätzing J. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der ambulanten Versorgung in Deutschland: zeitliche Trends und kleinräumige Unterschiede [online]. 20.08.2019 [Zugriff: 19.12.2019]. (Versorgungsatlas-Berichte; Band 19/06). URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/99/VA_19-06_Bericht-COPD_2019-08-20_V2_1.pdf.
65. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. Thorax 2004; 59(2): 120-125.

66. Maio S, Sherrill DL, MacNee W, Lange P, Costabel U, Dahlen SE et al. The European Respiratory Society spirometry tent: a unique form of screening for airway obstruction. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1458-1467.
67. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2(3): 46-54.
68. Kardos P, Vogelmeier C, Worth H, Buhl R, Lossi NS, Mailander C et al. A two-year evaluation of the 'real life' impact of COPD on patients in Germany: the DACCORD observational study. *Respir Med* 2017; 124: 57-64.
69. Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor HU, Biederer J et al. The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med* 2016; 114: 27-37.
70. Pulmonary arterial hypertension: summary [online]. In: Orphanet. 01.2015 [Zugriff: 04.06.2020]. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18210.
71. Technische Universität Dresden. COMPERA / COMPERA-KIDS (COMPERA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2019 [Zugriff: 20.05.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347216>.
72. Richter H, Dombrowski S, Hamer H, Hadji P, Kostev K. Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. *Ger Med Sci* 2015; 13: Doc14.
73. Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale: Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009-2016) [online]. 12.12.2018 [Zugriff: 26.05.2020]. (Versorgungsatlas-Berichte; Band 18/08). URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/92/VA_18-08_Bericht-Asthma_2019-01-09_1.pdf.

Anhang A – Ergänzende Tabellen zu ICS

Im Folgenden werden niedrige, mittlere und hohe Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen getrennt nach Quellen dargestellt.

Tabelle 19: Niedrige, mittlere und hohe Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen nach GINA [35]

Inhalatives Kortikosteroid	Niedrig (µg)	Mittel (µg)	Hoch (µg)
Beclometasondipropionat (FCKW)*	200–500	> 500–1000	> 1000
Beclometasondipropionat (HFA)	100–200	> 200–400	> 400
Budesonid (DPI)	200–400	> 400–800	> 800
Budesonid (Nebules)	250–500	> 500–1000	> 1000
Ciclesonid (HFA)	80–160	> 160–320	> 320
Fluticasonfuroat (DPI)	100	n. a.	200
Fluticasonpropionat (DPI)	100–250	> 250–500	> 500
Fluticasonpropionat (HFA)	100–250	> 250–500	> 500
Mometasonfuroat	110–220	> 220–440	> 440
Triamcinolonacetonid	400–1000	> 1000–2000	> 2000
FCKW: Fluorkohlenwasserstoff (als Treibgas); DPI: Trockenpulver-Inhalator; GINA: Global Initiative for Asthma; HFA: Hydrofluoralkan (als Treibgas); ICS: inhalatives Kortikosteroid *wurde aufgenommen, um einen Vergleich mit älterer Literatur zu ermöglichen			

Tabelle 20: Niedrige, mittlere und hohe Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen nach dem Hausarzt-Handbuch Asthma bronchiale und COPD [42]

Inhalatives Kortikosteroid	Niedrig (µg)	Mittel (µg)	Hoch (µg)
Beclometason	500	1000	2000
Budesonid	400	800	1600
Fluticason	250	500	1000
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalatives Kortikosteroid			

Tabelle 21: Hohe Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen nach der ERS/ATS-Leitlinie [43]

Inhalatives Kortikosteroid	Hohe Tagesdosis in µg
Beclometasondipropionat	≥ 2000 (DPI oder CFC MDI) ≥ 1000 (HFA MDI)
Budesonid	≥ 1600 (MDI oder DPI)
Ciclesonid	≥ 320 (HFA MDI)
Fluticasonpropionat	≥ 1000 (HFA MDI oder DPI)
Mometasonfuroat	≥ 800 (DPI)
Triamcinolonacetonid	≥ 2000

Anmerkungen: 1) Die Angabe der hohen Dosis wurde – soweit möglich – den Empfehlungen des Herstellers entnommen. 2) Da Chlorfluorcarbon(CFC)-Präparate vom Markt genommen werden, sollten Packungsbeilagen für Hydrofluoralkan-Präparate sorgfältig vom behandelndem Arzt auf die korrekte Dosierung geprüft werden.
DPI: Trockenpulver-Inhalator; ERS/ATS: European Respiratory Society/American Thoracic Society; HFA: Hydrofluoralkan (als Treibgas); ICS: inhalatives Kortikosteroid; MDI: Dosieraerosol

Tabelle 22: Niedrige, mittlere und hohe sowie höchste Tagesdosen von ICS bei Erwachsenen nach NVL [34]

Inhalatives Kortikosteroid	Niedrig (µg)	Mittel (µg)	Hoch (µg)	Höchst (µg)
BDP-Pulver zur Inhalation	200–500	> 500–1000	> 1000	≥ 2000
BDP-Dosieraerosole	100–200	> 200–400	> 400	≥ 1000
Budesonid	200–400	> 400–800	> 800	≥ 1600
Ciclesonid	80	160	≥ 320	≥ 320
Fluticasonfuroat	100	n. a.	200	200
Fluticasonpropionat	100–250	> 250–500	> 500	≥ 1000
Mometasonfuroat	200	400	> 400	≥ 800

BDP: Beclometasondipropionat; HFA: Hydrofluoralkan (als Treibgas); ICS: inhalatives Kortikosteroid; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Im Folgenden werden die DDDs der ICS sowie ATC-Codes der ICS und LABA dargestellt (siehe [8]).

Tabelle 23: DDDs der ICS nach der amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 [8]

ATC-Codes	Beschreibung	DDD
	ICS	
R03BA01	Beclometason	0,8 mg Inhal.aerosol/pulver bezogen auf das Beclometasondipropionat; 1,5 mg Inhal.lösung bezogen auf das Beclometasondipropionat; 0,4 mg Inhal.aerosol Partikelgröße < 3,3 µm bezogen auf das Beclometasondipropionat
R03BA02	Budesonid	0,8 mg Inhal.aerosol/pulver; 1,5 mg Inhal.lösung
R03BA03	Flunisolid	1 mg Inhal.aerosol
R03BA04	Betamethason	–
R03BA05	Fluticason	0,6 mg Inhal.aerosol/pulver bezogen auf das Fluticasonpropionat; 1,5 mg Inhal.lösung bezogen auf das Fluticasonpropionat
R03BA06	Triamcinolon	–
R03BA07	Mometason	0,4 mg Inhal.pulver bezogen auf das Mometasonfuroat
R03BA08	Ciclesonid	0,16 mg Inhal.aerosol
R03BA09	Fluticasonfuroat	–
R03BA19	Dexamethason	–
	LABA + ICS	
R03AK06	Salmeterol und Fluticason	0,1 mg Inhal.aerosol/pulver bezogen auf Salmeterol
R03AK07	Formoterol und Budesonid	24 mcg Inhal.aerosol/pulver bezogen auf das Formoterolhemifumarat
R03AK08	Formoterol und Beclometason	24 mcg Inhal.aerosol/pulver bezogen auf das Formoterolhemifumarat
R03AK09	Formoterol und Mometason	–
R03AK10	Vilanterol und Fluticasonfuroat	25 mcg Inhal.pulver bezogen auf Vilanterol
R03AK11	Formoterol und Fluticason	24 mcg Inhal.aerosol/pulver bezogen auf das Formoterolhemifumarat
R03AK12	Salmeterol und Budesonid	–
–: keine Angabe		
Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; DDD: Defined daily Dose; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta2-Sympathomimetika		

Tabelle 24: ATC-Codes der ausgewählten Wirkstoffe nach der amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 [8]

ATC-Codes	Beschreibung
	ICS
R03BA01	Beclometason
R03BA02	Budesonid
R03BA03	Flunisolid
R03BA04	Betamethason
R03BA05	Fluticason
R03BA06	Triamcinolon
R03BA07	Mometason
R03BA08	Ciclesonid
R03BA09	Fluticasonfuroat
R03BA19	Dexamethason
	LABA
R03AC12	Salmeterol
R03AC13	Formoterol
R03AC14	Clenbuterol
R03CC12	Bambuterol
R03CC13	Reproterol
R03CC63	Reproterol, Kombinationen
	LABA + ICS
R03AK06	Salmeterol und Fluticason
R03AK07	Formoterol und Budesonid
R03AK08	Formoterol und Beclometason
R03AK09	Formoterol und Mometason
R03AK10	Vilanterol und Fluticasonfuroat
R03AK11	Formoterol und Fluticason
R03AK12	Salmeterol und Budesonid
ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta2-Sympathomimetika	