

# Dupilumab (COPD)

## 2. Addendum zum Projekt A24-79

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters.

### ADDENDUM

Projekt: G24-37

Version: 1.0

Stand: 10.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1915

DOI: 10.60584/G24-37

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Dupilumab (COPD) – 2. Addendum zum Projekt A24-79

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

10.12.2024

## Interne Projektnummer

G24-37

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-37>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (COPD); 2. Addendum zum Projekt A24-79 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-37>.

### **Schlagwörter**

Dupilumab, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung, NCT03930732, NCT04456673

### **Keywords**

Dupilumab, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment, NCT03930732, NCT04456673

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Corinna ten Thoren
- Min Ripoll
- Anja Schwalm

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Beschreibung und Bewertung des neuen Vorgehens .....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Gesamtbewertung.....</b>	<b>8</b>
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>10</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	9

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	3

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COSYCONET	German COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
ICS	inhalatives Kortikosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
post-BD	post Bronchodilatator
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
pU	pharmazeutischer Unternehmer



## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.12.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-79 (Dupilumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Dupilumab ist laut Fachinformation angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem lang wirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist [2].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Dupilumab wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.11.2024 [3] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier [4] hinausgehen und einige in der Dossierbewertung [1] angebrachten Kritikpunkte adressieren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Teilpopulationen mit einem forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) nach Bronchodilatation (Post-BD) „Post-BD-FEV<sub>1</sub> Wert von ≥ 50 % vom Soll“ vs. „Post-BD-FEV<sub>1</sub> Wert von < 50 % vom Soll“ beauftragt.

Im Addendum zur Dossierbewertung von Dupilumab [5] wurden zudem Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast nicht infrage kommt<sup>1</sup> und
- Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast infrage kommt<sup>1</sup>.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

---

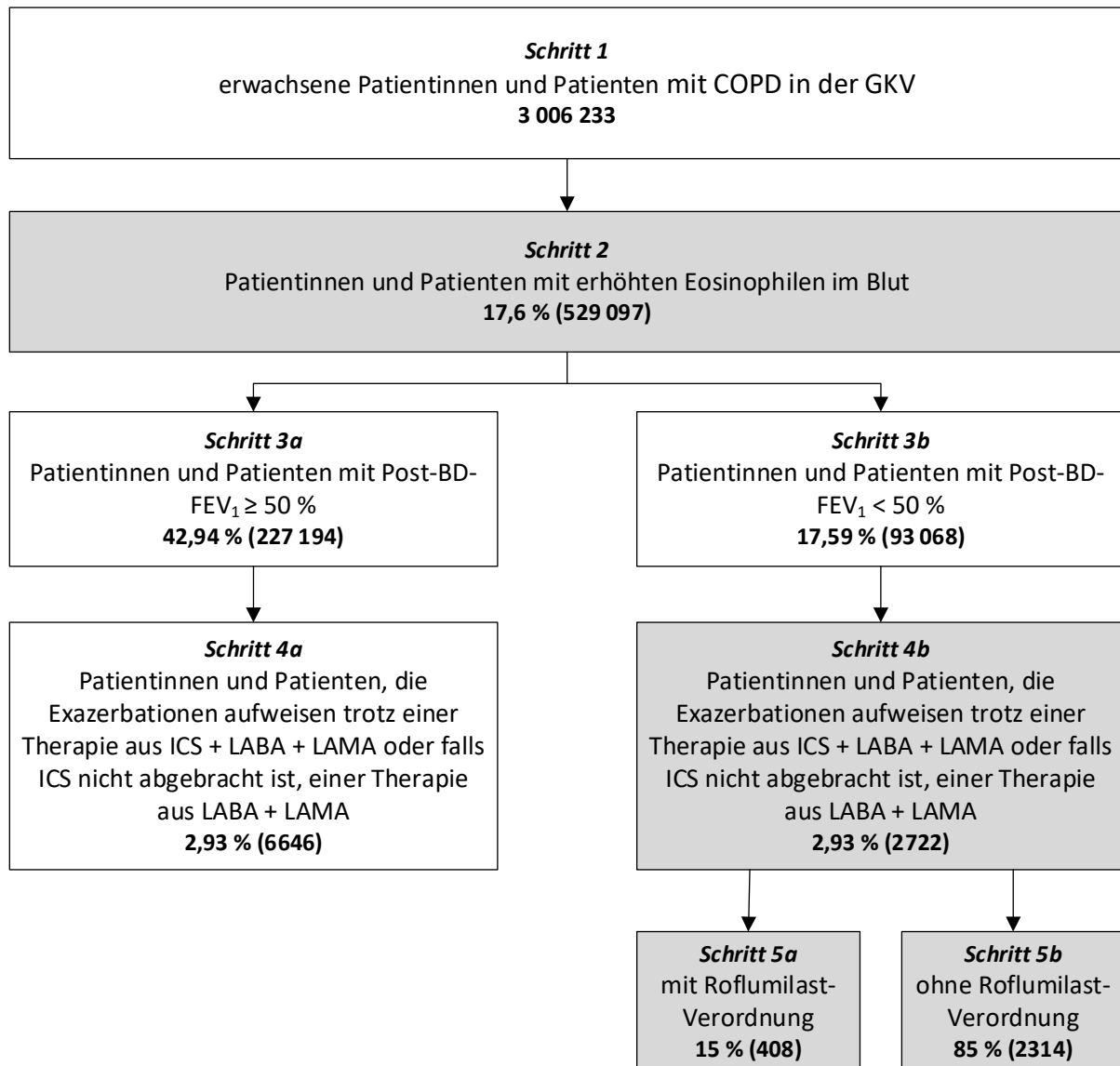
<sup>1</sup> Laut Fachinformation ist die Behandlung mit Roflumilast indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilatators < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie [6]

## **2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU**

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab reicht der pU eine Neuberechnung ein, die zu mehreren Herleitungsschritten neue Anteilswerte enthält.

Das neue Vorgehen des pU ist in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt. Die Berechnungsschritte, in denen der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einen neuen Anteilswert verwendet hat sowie die neuen Patientenzahlen sind in Abbildung 1 grau unterlegt. Diese werden im Folgenden beschrieben und unmittelbar bewertet. Die Beschreibung der übrigen Herleitungsschritte und die diesbezügliche Bewertung sind der Dossierbewertung zu Dupilumab zu entnehmen [1].



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

BD: Bronchodilatoren; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

## 2.2 Beschreibung und Bewertung des neuen Vorgehens

### Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut

Der pU legt in diesem Berechnungsschritt eine zusätzliche Auswertung des German-COPD-and-Systemic-Consequences-Comorbidities-Network(COSYCONET)-Registers vor [7]. COSYCONET ist eine beobachtende, multizentrische Kohortenstudie zu COPD, die in 29 Studienzentren in Deutschland durchgeführt wurde und an der sowohl Kliniken als auch

Allgemeinpraxen beteiligt waren. Zwischen den Jahren 2010 und 2013 wurden für die Studie 2741 Patientinnen und Patienten rekrutiert, die die Einschlusskriterien (u. a. Alter  $\geq 40$  Jahre, Diagnose einer COPD nach den Kriterien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]) erfüllten. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten u. a., wenn sie eine moderate bis schwere Exazerbation der COPD innerhalb von 4 Wochen vor dem Einschluss in die Studie aufwiesen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, Antibiotika und / oder Hospitalisierung erforderlich machte. In der Auswertung des COSYCONET-Registers wurde von erhöhten Eosinophilen ausgegangen, wenn die Eosinophilenzahl  $\geq 300$  Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut betrug. Die Patientinnen und Patienten wurden bei insgesamt 8 Visiten untersucht (initiale Visite zur Aufnahme in die Studie gefolgt von 7 Visiten nach 6, 18, 36, 54, 72, 90 und 108 Monaten).

Zur Bestimmung des prozentualen Anteils der Patientinnen und Patienten mit erhöhter Eosinophilenzahl im Blut wurden in der Auswertung des COSYCONET-Registers 5 Visiten (Visite 4 bis 8) berücksichtigt, da laut pU erst ab dem Zeitpunkt der Visite 4 die Eosinophilenzahl regelhaft bestimmt und dokumentiert wurde. Visitenübergreifend und über alle erfolgten Messungen hinweg ergibt sich ein Anteilswert von 17,6 % (d. h. bei 17,6 % aller Messungen betrug die Eosinophilenzahl  $\geq 300$  Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut, wobei bei einer Patientin bzw. einem Patienten maximal 5 Messungen erfolgten).

### **Bewertung**

Im Dossier hat der pU in diesem Berechnungsschritt eine Spanne von 11,1 % [8] bis 37,5 % [9] angegeben. Diese Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet, da die eingeschlossene Patientenzahl in den zugrundgelegten Studien relativ klein ist und in beiden Publikationen der Eosinophilenwert nur einmalig bestimmt wurde. Zudem liegen unterschiedliche Grenzwerte für einen erhöhten Eosinophilenwert zugrunde (300 [8] bzw. 440 [9] Zellen/ $\mu\text{l}$ ).

Der vom pU im Rahmen der Stellungnahme eingereichte Anteilswert von 17,6 % der Patientinnen und Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten auf Grundlage einer Auswertung des COSYCONET-Registers stellt im Vergleich zu den im Dossier dargestellten Quellen grundsätzlich eine adäquatere Angabe dar, da sich die Daten des COSYCONET auf den deutschen Versorgungskontext beziehen, eine verhältnismäßig große Patientenzahl umfassen und bei mehrmaliger Bestimmung der Eosinophilenwerte ein Grenzwert für eine erhöhte Eosinophilenzahl von  $\geq 300$  Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut zugrunde gelegt wurde.

Der vom pU bestimmte Anteilswert auf Grundlage des COSYCONET-Registers ist allerdings auch aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit verbunden: Zum einen bezieht sich der Anteilswert nicht auf die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten, sondern auf die Gesamtzahl der durchgeführten Bestimmungen der Eosinophilenwerte über die 5 Visiten (Visite 4 bis 8) hinweg. Dadurch wurden Patientinnen und Patienten doppelt gezählt. Von allen

für die Studie rekrutierten Patientinnen und Patienten (n = 2741) lagen zudem zum Zeitpunkt der 4. Visite nur Angaben zur Bestimmung der Eosinophilenwerte von 745 Patientinnen und Patienten (rund 30 %) und zum Zeitpunkt der 8. Visite von 273 Patientinnen und Patienten (rund 10 %) vor. Hierbei ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zu dem jeweiligen Messzeitpunkt in der Studie verblieben sind und wie groß der Anteil derjenigen mit Bestimmung der Eosinophilenwerte an allen zu den Zeitpunkten der jeweiligen Visite in der Studie verbliebenen Patientinnen und Patienten ist.

### **Schritt 3a und 3b: Aufteilung in Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % bzw. < 50 % vom Soll**

*Die Beschreibung dieses Schrittes erfolgt hier nur vor dem Hintergrund der Anmerkungen zu Schritt 4a und 4b (vergleiche Dossierbewertung [1]). Der pU nimmt in diesem Schritt methodisch keine Anpassungen vor.*

In diesem Schritt unterteilt der pU – wie auch im Dossier [4] dargestellt und in der Dossierbewertung [1] adressiert – die Patientinnen und Patienten anhand des für die Schweregrad-Einteilung der COPD genutzten Kriteriums des Post-BD-FEV<sub>1</sub> in diejenigen mit einem Wert ≥ 50 % und < 50 % vom Soll-Wert.

Nach der Klassifikation der GOLD-Leitlinie [10] weisen Patientinnen und Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>-Wert von ≥ 50 % den Schweregrad 1 oder 2 auf und diejenigen mit einem FEV<sub>1</sub>-Wert von < 50 % den Schweregrad 3 oder 4. Diese Grenzwerte finden sich auch in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-GM [11]) der COPD, welche an der 5. Stelle den Grad der Obstruktion ausweist. Der pU nutzt die ICD-10-Klassifikation zur Identifikation der Patientinnen und Patienten in der Routinedatenanalyse und unterteilt die Zielpopulation entsprechend der Kriterien im GOLD-Report [10] in diejenigen mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % (entspricht Schweregrad 1 oder 2) und diejenigen mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50 % vom Soll (entspricht Schweregrad 3 oder 4). Weiterhin geht der pU davon aus, dass die Zielpopulation nur Patientinnen und Patienten ab Schweregrad 2 umfasst.

Der pU gibt an, dass auf Basis der Auswertung der codierten ICD-Diagnosen in den GKV-Routinedaten der Datenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2 [12]) 9,55 % der Patientinnen und Patienten einen COPD-Schweregrad 2 und 66,77 % der Patientinnen und Patienten einen unklaren Schweregrad aufweisen (für eine nähere Beschreibung des Vorgehens und der Aufgreifkriterien siehe Modul 3J des Dossiers [4] sowie die zugehörige Dossierbewertung [1]). Der pU teilt die Patientengruppe mit unklarem Schweregrad hälftig auf die Schweregrade 1 und 2 auf und ordnet somit einen Anteil von 33,39 % dem Schweregrad 2 zu. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass keine Patientinnen und Patienten mit den höheren Schweregraden

3 und 4 in der Kategorie mit unklarem Schweregrad enthalten sind, da bei höheren Schweregraden von einer höherer Codierungsqualität auszugehen sei.

Inklusive der anteilig zugerechneten Fälle mit unbekanntem Schweregrad ergibt sich ein Anteil der Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 2 von insgesamt 42,94 %.

Aus der GKV-Routinedatenanalyse [12] ergibt sich weiterhin ein Anteilswert von 5,74 % an Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 3 und 11,85 % mit Schweregrad 4. Insgesamt hatten in der Analyse der GKV-Routinedaten somit 17,59 % der Patientinnen und Patienten ein Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50 % vom Soll.

### ***Bewertung***

Die vom pU vorgenommene Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad  $\geq 2$  ergibt sich nicht aus dem Anwendungsgebiet von Dupilumab [2].

### **Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie aus ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA Exazerbationen aufweisen**

Im Dossier hat der pU in diesem Berechnungsschritt (Schritt 4a) für diejenige Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll einen Anteilswert von 2,93 % zugrunde gelegt und für Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50 % vom Soll (Schritt 4b) einen Anteilswert von 1,24 % für diejenigen, die Roflumilast verordnet bekommen haben. Diese Anteilswerte wurden auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten bestimmt, die im Rahmen der Auswertung der Datenbank des WIG2 durchgeführt wurde [12].

Um von denjenigen Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50 % vom Soll auch diejenigen zu berücksichtigen, die kein Roflumilast verordnet bekommen haben, legt der pU in diesem Berechnungsstrang (Schritt 4b) jetzt ebenfalls den Anteilswert von 2,93 % zugrunde.

### ***Bewertung***

Der Ansatz des pU, jetzt von denjenigen Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50 % vom Soll auch diejenigen zu berücksichtigen, die kein Roflumilast verordnet bekommen haben, ist grundsätzlich adäquater. Allerdings wurde der Anteilswert von 2,93 %, wie bereits in der Dossierbewertung adressiert [1], auf Grundlage aller prävalenten Patientinnen und Patienten in Schritt 1 bestimmt. Somit bezieht sich der Anteilswert derjenigen, die trotz einer Therapie aus ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA Exazerbationen aufweisen (2,93 %) auf Patientinnen und Patienten jeglicher Schweregrade und beinhaltet somit in der Basis auch diejenigen mit Schweregrad 1 sowie alle mit unklarem Schweregrad. In Schritt 3 schränkt der pU jedoch die Patientenpopulation auf diejenigen mit einem Schweregrad  $\geq 2$  zuzüglich der Hälfte der Fälle mit unklarem Schweregrad ein. Die Übertragbarkeit des Anteilswertes von 2,93 % auf diese

eingeschränkte Population ist nicht direkt gegeben. Diesem Vorgehen liegt nämlich die Annahme zugrunde, dass der Anteil derjenigen, die trotz einer Therapie aus ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA Exazerbationen aufweisen in der Gruppe der ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten (d. h. derjenigen mit Schweregrad 1 zuzüglich der Hälfte derjenigen mit unklarem Schweregrad) genauso hoch liegt wie in der Gruppe der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (d. h. diejenigen mit einem Schweregrad  $\geq 2$  zuzüglich der Hälfte der Fälle mit unklarem Schweregrad). Es ist jedoch anzunehmen, dass Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad  $\geq 2$  insgesamt häufiger eine Therapie aus ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, eine Therapie aus LABA + LAMA erhalten und Exazerbationen aufweisen als Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad von 1. Deshalb ist in diesem Schritt eine Unterschätzung der Zielpopulation anzunehmen.

Zudem ist auf die bereits in der Dossierbewertung adressierten Unsicherheiten hinzuweisen [1].

### **Schritt 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne eine Verordnung von Roflumilast**

In diesem Schritt bestimmt der pU nun ergänzend den Anteil der Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne eine Verordnung von Roflumilast von denjenigen mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50 % vom Soll durch eine weiterführende Analyse von GKV-Routinedaten von Albrecht et al. [13].

Die Auswertung der Autorinnen und Autoren basiert wiederum auf der Datenbank des WIG2. Ausgewertet wurden die Daten des Jahres 2017, wobei der Analysezeitraum nach Darstellung der Autorinnen und Autoren die Jahre von 2014 bis 2019 umfasste. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- Alter  $\geq 40$  Jahre
- eine validierte Diagnose der COPD (ICD-10 J44) und
- neu initiierte Dreifachtherapie mit ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, eine Therapie aus LABA + LAMA

Es konnten 6769 Patientinnen und Patienten identifiziert werden, von denen den Autorinnen und Autoren zufolge 1 % bis 15 % mit der Folgetherapie Roflumilast behandelt wurden. Der pU geht konservativ von einem Anteil von 15 % für diejenigen mit einer Folgetherapie mit Roflumilast aus und nimmt entsprechend 85 % für diejenigen an, die unter einer Dreifachtherapie mit ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA kein Roflumilast erhalten haben.

### **Bewertung**

Die Auswertung von Albrecht et al. [13] bezieht sich nur auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine Dreifachtherapie mit ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, eine Therapie aus LABA + LAMA neu initiiert wurde und nicht auf eine Population, die eine entsprechende Therapie unabhängig von deren ersten Verordnung erhält. Hieraus ergibt sich Unsicherheit. Zudem sind die Aufgreifkriterien in dem Abstract nicht detailliert beschrieben.

### **Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und Gesamtbewertung**

Der pU weist in der Teilpopulation derjenigen mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll 6646 Patientinnen und Patienten in der GKV aus und in der Teilpopulation derjenigen mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50 % vom Soll 2722 Patientinnen und Patienten in GKV, von denen 408 Patientinnen und Patienten Roflumilast verordnet bekommen haben und 2314 Patientinnen und Patienten kein Roflumilast verordnet bekommen haben.

Insgesamt ergeben sich daraus nach eigener Berechnung 9368 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Dossier: 4919 bis 16 618 Patientinnen und Patienten [4]).

### **2.3 Gesamtbewertung**

Das vom pU in der Stellungnahme eingereichte Vorgehen zur Herleitung der Patientenzahlen [3] ist rechnerisch nachvollziehbar und grundsätzlich adäquater als die Herleitung im Dossier [4]. Dennoch ist insbesondere aufgrund des fehlerhaften Bezugs des Anteilswertes von 2,93 % für diejenigen, die trotz einer Therapie aus ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA Exazerbationen aufweisen, eine Unterschätzung der Zielpopulation anzunehmen (siehe Schritt 4a und 4b). Dieser Anteilswert hätte auf Grundlage der einbezogenen Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrade ≥ 2 (neu) bestimmt werden müssen. Zudem ergibt sich die Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad ≥ 2 nicht aus dem Anwendungsgebiet von Dupilumab [2]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast infrage kommt bzw. nicht infrage kommt, ist mit Unsicherheit behaftet.

Die in der Dossierbewertung [1] sowie in diesem Addendum zusätzlich beschriebenen Unsicherheiten sind zudem zu berücksichtigen.

### **2.4 Zusammenfassung**

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung der vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-79 [1] und des vorliegenden Addendums.



Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Dupilumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist <sup>a</sup> , davon	9368 <sup>b</sup>	Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich adäquater als die Herleitung im Dossier. Dennoch ist insbesondere aufgrund des fehlerhaften Bezugs des Anteilswertes für diejenigen, die trotz einer Therapie aus ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA Exazerbationen aufweisen, eine Unterschätzung der Zielpopulation anzunehmen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast nicht infrage kommt bzw. infrage kommt, ist mit Unsicherheit behaftet.
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	6646 <sup>c</sup>	
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> < 50 % vom Soll, davon	2722 <sup>c</sup>	
	Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast nicht infrage kommt <sup>d</sup>	2314	
	Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast infrage kommt <sup>d</sup>	408	
<p>a. Gemäß G-BA umfasst die Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS oder eine Zweifachtherapie aus LAMA + LABA, sofern ICS kontraindiziert ist, erhalten und die die Kriterien für die zusätzliche Anwendung von Roflumilast nicht erfüllen.</p> <p>b. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU in der Stellungnahme</p> <p>c. Angabe aus der Stellungnahme des pU</p> <p>d. Laut Fachinformation ist die Behandlung mit Roflumilast indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilatators &lt; 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie [6].</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024. URL: [https://www.iqwig.de/download/a24-79\\_dupilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-79_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC); Stand: Juni 2024 [online]. 2017. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx\\_163134\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf).
3. Sanofi-Aventis Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1873: Dupilumab (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2024: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/1104/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
4. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 27.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (COPD); Addendum zum Projekt A24-79 (Dossierbewertung). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-118.html>].
6. Elpen. Roflumilast Elpen [online]. 02.2022 [Zugriff: 11.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Alter P, Jörres RA, Kokot I, Speicher T. COSYCONET; Analysis Part 1 [unveröffentlicht]. 2024. unveröffentlicht.
8. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2017; 131: 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.064>.
9. Ajithkumar CS. Peripheral blood eosinophilia in COPD: prevalence and clinical characteristics. 2018; 7(2): 223-228.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report) [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024\\_v1.2-11Jan24\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf).

11. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2024; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German Modification [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm>.

12. Sanofi-Aventis Deutschland. Project Report - Epidemiology - Dupilumab as add-on maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease: longitudinal, retrospective cohort study design on a health claims research database. Germany.

13. Albrecht I, Schild M, Greulich T et al. Clinical and Economic Burden of COPD in Patients Poorly Controlled on LABA/LAMA or Inhaled Triple Therapy in Germany; A Retrospective Claims Data Analysis. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1-MeetingAbstracts.A3803>.