



## Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Telotristatethyl

Vom 5. April 2018

#### Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	12
5. Beschluss .....	14
6. Anhang .....	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	22
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>28</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	28
Bewertungsentscheidung .....	28
1.1 Nutzenbewertung .....	28
1.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....	28
1.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	28
1.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28
1.1.4 Therapiekosten .....	28
<b>B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ...	<b>29</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	37
5. 1 Stellungnahme: IPSEN Pharma GmbH .....	37
5.2 Stellungnahme: Dr. Anja Rinke .....	61
5.3 Stellungnahme: Prof. Dr. D: Hörsch, Zentralklinik Bad Berka GmbH .....	65

5.4	Stellungnahme: Dr. med. Ulrich-Frank Pape .....	73
5.5	Stellungnahme: Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. ....	79
5.6	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) .....	85
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	93
5.8	Stellungnahme: DGHO, DGVS .....	98
5.9	Stellungnahme: Prof Dr Marianne Pavel, FAU Erlangen .....	116
<b>C.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>127</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	127

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Telotristatethyl ist der 15. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Telotristatethyl zur Behandlung Indikation ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Telotristatethyl nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Telotristatethyl (Xermelo<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation

Xermelo<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.

#### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Telotristatethyl wie folgt bewertet:

Nicht quantifizierbar

Begründung:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Die Nutzenbewertung von Telotristatethyl basiert auf der Studie TELESTAR (LX1606.301). Die pivotalen Studie ist eine verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welche unter SSA-Therapie unzureichend kontrolliert sind. Relevant für die Nutzenbewertung ist die zulassungskonform eingesetzte orale Dosierung von Telotristat 250 mg dreimal täglich, sodass die zwei Studienarme Placebo (n=45) und Telotristatethyl 250 mg tid (n=45) abgebildet werden. Es wurden Patienten mit histopathologisch und metastasiertem neuroendokrinen Tumoren sowie bestätigtem Karzinoid-Syndrom eingeschlossen, die mindestens 4 Stuhlgänge pro Tag aufwiesen und bereits mit SSA therapiert werden. Je nach Studienarm wurde als Add-On zur konstant dosierten SSA-Therapie Placebo oder Telotristatethyl verabreicht. Die eingeschlossenen Patienten konnten während der Studie Begleitmedikation erhalten. Es wurde im Studienverlauf ein Unterschied von mehr als 10%-Punkten zwischen den Studienarmen für Antidiarrhoika bzw. antiinflammatorische/ antiinfektive Darmtherapeutika und für Medikamente gegen säurebedingte Störungen berichtet, die jeweils häufiger von Patienten im Verum- als im Placeboarm eingenommen wurden.

Die Studie TELECAST (LX1606.303) ist ebenfalls eine placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-RCT zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom. Die Studienpopulation der Studie TELECAST weicht von der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Zulassungs-population ab. In der Studie TELECAST wurden demnach Patienten berücksichtigt, die nicht therapierefraktär sind, sowie keine SSA-Therapie aufweisen und Patienten, die aufgrund der Stuhlfrequenz keine Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö (< 4 Stuhlgänge pro Tag) aufweisen. Aufgrund dieser Abweichungen können die Ergebnisse der Studie TELECAST nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Beide Studien umfassen nach einer initialen 4-wöchigen Screeningphase eine doppelblinde Behandlungsphase von 12 Wochen, gefolgt von einer offenen 36-wöchigen Extensionsphase. In beiden Extensionsphasen konnten alle Patienten Telotristatethyl erhalten. Da Telotristatethyl in dieser Studienphase jeweils nicht zulassungskonform dosiert wurde, werden der Nutzenbewertung die zu Woche 12 erhobenen Studienergebnisse zugrunde gelegt.

### **Mortalität**

In der Studie TELESTAR wurde die Gesamtmortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum erfasst. In der relevanten Teilpopulation unterschied sich die Gesamtmortalität nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der mittels elektronischem Tagebuch erfassten Endpunkte Veränderung der Stuhlfrequenz, zwingender Stuhldrang, Abdominalschmerz, Übelkeit sowie (gastrointestinale) Symptome des Karzinoid-Syndroms für die Studie TELESTAR dargestellt. Darüber hinaus werden mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Symptome abgebildet. Die Differenz der Mediane wurde mittels Hodges-Lehmann-Schätzern ermittelt.

### *Veränderung der Stuhlfrequenz*

Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,06) und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Verumarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,49). Die Differenz der Mediane zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag (95%-KI [-1,256; -0,280],  $p < 0,001$ ) und ist statistisch signifikant zugunsten von Telotristatethyl gegenüber Placebo. Auch wenn die Stuhlfrequenz ein patientenrelevanter Endpunkt ist, kann die klinische Relevanz des Ausmaßes des gezeigten Unterschiedes der Veränderung im Vergleich zu Placebo von 0,8 Stuhlgängen pro Tag nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, ob ein solcher Gruppenunterschied zwischen den Studienarmen in der Veränderung der Stuhlfrequenz für den einzelnen Patienten eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt. Zusätzlich wird die Beurteilung dieses Effekts in der vorgelegten Studie durch folgende methodische Aspekte erschwert: Die moderate mittlere Stuhlfrequenz bei Baseline, die höhere mittlere Stuhlfrequenz im Verumarm bei Baseline im Vergleich zum Kontrollarm sowie die häufigere Einnahme von Darmtherapeutika/Antidiarrhoika im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm.

Eine Responderanalyse im Sinne eines Unterschreitens der pathologischen Frequenz von 4 Stuhlgängen pro Tag wäre wünschenswert gewesen, um eine Aussage treffen können, wie viele Patienten insofern von der Therapie profitieren, dass keine Diarrhoe mehr vorliegt.

Ergänzend wird auch die Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche innerhalb und zwischen den Studienarmen dargestellt. Die Differenz zwischen den Veränderungen der Stuhlfrequenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ab Woche 3 (mit Ausnahme zu Woche 7 und Woche 12) statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt (ab Woche 3) 0,57 bis 0,95 Stuhlgänge pro Tag und ist zu keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich nicht beurteilen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen vorgelegt, wobei eine Response als „ $\geq 30\%$  Reduktion der Stuhlgänge/ Tag für  $\geq 50\%$  der doppelblinden Studienphase“ bzw. als „Reduktion der Stuhlfrequenz um  $\geq 1,5$  Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu Baseline“ definiert war. Diese Responderanalyse können nicht berücksichtigt werden, da die klinische Relevanz dieser Schwelle nicht begründet wurde und unklar bleibt.

Insgesamt kann die klinische Relevanz der in der Studie gezeigten Veränderung der Stuhlgänge pro Tag nicht abschließend beurteilt werden.

### *Zwingender Stuhldrang*

Der mediane Anteil Tage, an denen zwingender Stuhldrang während der Behandlungsphase seitens der Patienten berichtet wurde, unterscheidet sich nicht zwischen Placebo- und Telotristatethylarm.

### *Abdominalschmerz*

Auch Abdominalschmerzen wurden täglich durch die Patienten erfasst. Die medianen Veränderungen über die 12-wöchige Behandlungsphase sind gering.

Die Differenz zwischen den Veränderungen beider Studienarme ist statistisch nicht signifikant.

## *Übelkeit*

Der mediane Anteil der Tage, an denen die Studienteilnehmer während der Behandlungsphase Übelkeit berichteten, ist in beiden Studienarmen annähernd gleich; die Differenz der Mediane ist nicht statistisch signifikant. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Untersuchungen zur Veränderung der Schwere der Übelkeit auf einer 4-Punkte-Skala während der Behandlungsphase zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

## *Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms*

Zur gastrointestinalen Symptomatik, die durch diesen Endpunkt erhoben wurde, zählen Diarrhö, zwingender Stuhlgang und abdominale Schmerzen. Der mediane Anteil der Wochen während der Behandlungsphase, an dem eine adäquate Verbesserung der Symptomatik berichtet wurde, ist zwischen den beiden Behandlungsarmen annähernd vergleichbar; im Median liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Anteilen im Placebo- und Telotristatethylarm vor.

## *Symptome erhoben mittels EORTC QLQ-C30*

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und eine globale Skala zum Gesundheitszustand/Lebensqualität. Zusätzlich ermöglicht der Fragebogen die Betrachtung von Einzelitems zu Symptomen. Für die Morbidität werden die Ergebnisse zu den Symptomskalen und Einzelitems abgebildet. Der Rücklauf des Fragebogens in der Studie belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70%.

Für die Skalen bzw. Items „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. Veränderungen innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen waren im Median kleiner als 10 Punkte und sind für mindestens die Hälfte der untersuchten Patienten nicht klinisch relevant.

Für die Einzelitems „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhö“ zeigten sich statistisch signifikante Differenzen der medianen Veränderungen zwischen den Studienarmen. Diese Differenz (auf Basis des Hodges-Lehmann-Schätzer) zeigte eine Verschlechterung der Domäne „Schlaflosigkeit“ zuungunsten von Telotristatethyl (Mediane Differenz: 16,67 [0,00;16,67],  $p=0,013$ ) und eine Verbesserung der Domäne „Diarrhö“ zugunsten von Telotristatethyl (Mediane Differenz: -16,67 [-16,67;0,00],  $p=0,037$ ). Es zeigte sich für mindestens die Hälfte der mit Telotristatethyl behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Items „Diarrhö“. Der Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Vergleichsarm ist demgegenüber geringer und beträgt weniger als die Hälfte der Patienten. Genaue Angaben der Responder sind nicht verfügbar. Der statistisch signifikante Unterschied der medianen Veränderungen zwischen den Studienarmen kann bezüglich der klinischen Relevanz nicht eingeschätzt werden.

Somit stehen statistisch signifikante Vorteile in dem Item „Diarrhö“ den statistisch signifikanten Nachteilen dem Item „Schlaflosigkeit“ gegenüber, deren klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

## **Lebensqualität**

*Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GI.NET21*

Beim EORTC QLQ-GI.NET21 handelt es sich um ein validiertes krankheitsspezifisches Messinstrument für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, das in der Studie TELESTAR in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 eingesetzt wurde. Der EORTC QLQ-GI.NET21 erhebt mit 21 Fragen die Lebensqualität auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Auch die Rücklaufquote des EORTC QLQ-GI.NET21 belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.

Für die EORTC QLQ-C30-Skalen bzw. Domänen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ und „Soziale Funktion“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In allen Behandlungsgruppen zeigten sich im Median Veränderungen von weniger als 10 Punkten, so dass diese Veränderungen bei mindestens der Hälfte der Patienten nicht klinisch relevant war.

Für die EORTC QLQ-GI.NET21-Skalen bzw. Domänen „Endokrine Symptomskala“, „Gastrointestinale Symptomskala“, „Behandlungsassoziierte Symptomskala“, „Soziale Funktion“, „Muskel-/Knochenschmerzen“, „Sexualfunktion“, „Information/Kommunikation“ und „Körperwahrnehmung“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Telotristatethyl in den medianen Veränderungen über die Behandlungsphase (mediane Differenz: 11,11 [0,00;16,67],  $p=0,013$ ).

## **Nebenwirkungen**

*UE, SUE, Abbruch wegen UE*

Numerische Unterschiede in der Häufigkeit der schweren UE, SUE sowie der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studie führten, sind zwischen Placebo und Telotristatethyl in beiden Studien erkennbar. Aus der zusammenfassenden Darstellung der UE, SUE und der Abbrüche aufgrund von UE auf Basis der TELESTAR Studie lässt sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Placebo und Telotristatethyl ableiten.

Am häufigsten wurden UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit den PT „Übelkeit“ und „Abdominalschmerz“ in beiden Studienarmen berichtet, gefolgt von der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“. Mit Ausnahme der SOC „Gefäßerkrankungen“, beliefen sich die Unterschiede zwischen den Studienarmen in keiner SOC und keinem PT auf mehr als 3 Patienten bzw. mehr als 10%-Punkte.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl zur Behandlung der Karzinoid-Syndrombedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie TELESTAR vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zeigen in der Endpunktkategorie Morbidität in Bezug auf die Veränderung der Stuhlfrequenz einen statistisch signifikanten Vorteil für Telotristatethyl sowie eine Verbesserung in der Domäne „Diarrhö“ im EORTC QLQ-C30. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes bei der Veränderung der Stuhlfrequenz bleibt jedoch unklar. In der Endpunktkategorie Morbidität steht dem eine Verschlechterung in der Domäne „Schlaflosigkeit“ gegenüber. Auch in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ ein Nachteil für Telotristatethyl. Insgesamt ermöglichen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse und der nicht möglichen Abwägung von positiven und negativen Effekten von Telotristatethyl keine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Allerdings wurde innerhalb der Patientengruppe mit Karzinoid-Syndrom eine Abgrenzung nach Vorhandensein des spezifischen Symptoms der Diarrhö nicht berücksichtigt, wodurch die Patientenzahlen demnach mit Unsicherheiten versehen sind und eher eine Überschätzung darstellen. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xermelo® (Wirkstoff: Telotristatethyl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003937/WC500237107.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003937/WC500237107.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Telotristatethyl sollte durch in der Therapie von Patienten mit Karzinoid-Syndrom erfahrene Ärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2018).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit früher abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Telotristatethyl ist nur in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie zugelassen. Für die Therapie mit einem SSA sind die Wirkstoffe Octreotid oder Lanreotid zugelassen. Für die SSA-Therapie werden nachfolgend anhand der Angaben in der jeweiligen Fachinformation Dosis- und Verbrauchsspannen abgebildet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Telotristatethyl	3x täglich 250 mg	1.095	kontinuierlich	365
<b>SSA-Therapie</b>				
Octreotid <sup>2</sup>	3x täglich 0,1 -0,2 mg	1.095 – 2.190	kontinuierlich	365
Octreotid LAR <sup>3</sup>	alle 4 Wochen 10 - 30 mg	13	kontinuierlich	13
Lanreotid <sup>4</sup>	120 mg alle 28 - 56 Tage	6,5 -13	kontinuierlich	6,5 -13

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Telotristatethyl	250 mg	90 Tabl.	1095 Tabl.
<b>SSA-Therapie</b>			
Octreotid	100 µg	30 Amp.	1095 – 2190 Amp.
Octreotid LAR	10 mg; 30 mg	3 Lsg.	13 Lsg.
Lanreotid	120 mg	3 FS	6,5 -13 FS

<sup>2</sup> Fachinformation Octreotid Sun (Injektions-/Infusionslösung): in der Erhaltungsdosis wird eine Dosisspanne von 3x täglich mindestens 0,1 mg bis maximal 0,2 mg der Berechnung zu Grunde gelegt.

<sup>3</sup> Fachinformation Sandostatin® LAR-Monatsdepot (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung): in der Erhaltungsphase wird eine Dosisspanne von alle 4 Wochen mindestens 10 mg bis maximal 30 mg der Berechnung zu Grunde gelegt.

<sup>4</sup> Fachinformation Somatuline Autogel® (Injektionslösung in einer Fertigspritze): in der Erhaltungsphase wird eine Dosisspanne von 120 mg mindestens alle 56 Tage 28 Tage bis maximal alle 28 Tage der Berechnung zu Grunde gelegt.

FS: Fertigspritze; Lsg: Lösung zur Herstellung einer Infusion; Tabl: Tablette.

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Telotristatethyl	2.371,44 €	2.237,51 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 132,16 € <sup>6</sup> ]
SSA-Therapie		
Octreotid	352,36 €	334,39 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 16,20 € <sup>6</sup> ]
Octreotid LAR	3.932,45 € (10 mg)	3.709,37 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 221,31 € <sup>6</sup> ]
Octreotid LAR	8.274,91 € (30 mg)	7.803,83 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 469,31 € <sup>6</sup> ]
Lanreotid	8.269,51 €	7.798,74 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 469,00 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Tabaxe: 15. März 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

**3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

#### 4. Verfahrensablauf

Am 13. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Telotristatethyl beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Februar 2018 14. März 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Telotristatethyl wie folgt ergänzt:

## Telotristatethyl

Beschluss vom: 5. April 2018

In Kraft getreten am: 5. April 2018

BAnz AT 16.05.2018 B4

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

Xermelo<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.

#### 1.1 Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Telotristatethyl ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie TELESTAR (LX1606.301) zu Woche 12

Studie TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)	Telotristatethyl vs. Placebo
	Median (min; max)	Median (min; max)	Mediane Differenz <sup>a)</sup> [95%-KI], p-Wert
<b>Mortalität</b>			
---			
<b>Morbidität</b>			
<b>Stuhlfrequenz</b>			
<b>Veränderung der Stuhlfrequenz während der Behandlungsphase</b>			
Anzahl Stuhlgänge pro Tag zu Baseline <sup>b)</sup>	5,06 (3,5; 9,0)	5,49 (3,52;12,97)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag <sup>c)</sup>	-0,614 (-2,65;0,80)	-1,338 (-6,06;1,63)	-0,812 [-1,256;-0,280], <0,001
<b>Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche</b>			
<b>Woche 1, n (%)</b>	44 (97,8)	44 (97,8)	
Veränderung Anzahl	-0,214 (-1,92;1,00)	-0,434 (-5,20;2,75)	-0,255 [-0,687;0,213],

Studie TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)	Telotristatethyl vs. Placebo
	Median (min; max)	Median (min; max)	Mediane Differenz <sup>a)</sup> [95%-KI], p-Wert
Stuhlgänge pro Tag			0,44
<b>Woche 2</b> , n (%)	42 (93,3)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,540 (-2,35;0,86)	-0,862 (-5,66;2,21)	-0,494 [-0,950;-0,030], 0,051
<b>Woche 3</b> , n (%)	44 (97,8)	45 (100)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,521 (-2,63;1,47)	-1,199 (-6,63;1,75)	-0,922 [-1,440;-0,429], <0,001
<b>Woche 4</b> , n (%)	42 (93,3)	44 (97,8)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,718 (-2,92;1,57)	-1,445 (-5,27;2,18)	-0,713 [-1,274;-0,179], 0,014
<b>Woche 5</b> , n (%)	39 (86,7)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,884 (-2,69;1,71)	-1,464 (-6,20;1,39)	-0,736 [-1,365;-0,129], 0,030
<b>Woche 6</b> , n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,656 (-2,78;1,04)	-1,463 (-6,91;1,61)	-0,800 [-1,353;-0,219], 0,016
<b>Woche 7</b> , n (%)	39 (86,7)	42 (93,3)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-1,050 (-3,63;1,35)	-1,394 (-6,06;2,32)	-0,570 [-1,100;-0,032], 0,06
<b>Woche 8</b> , n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,714 (-3,78;1,76)	-1,579 (-5,91;2,35)	-0,854 [-1,369;-0,401], 0,001
<b>Woche 9</b> , n (%)	38 (84,4)	42 (93,3)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,969 (-3,03;1,29)	-1,780 (-6,06;1,64)	-0,793 [-1,294;-0,216], 0,004
<b>Woche 10</b> , n (%)	38 (84,4)	41 (91,1)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,831 (-2,65;1,90)	-1,929 (-6,91;2,21)	-0,953 [-1,522;-0,415], <0,001
<b>Woche 11</b> , n (%)	36 (80,0)	40 (88,9)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,679 (-4,17;1,57)	-1,736 (-6,77;3,32)	-0,719 [-1,357;-0,062], 0,044
<b>Woche 12</b> , n (%)	35 (77,8)	37 (82,2)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,920 (-3,74;1,19)	-1,365 (-6,20;1,13)	-0,623 [-1,321;0,015], 0,09
<b>Abdominalschmerz</b>			
Abdominalschmerz zu Baseline <sup>d)</sup>	1,385 (0,00;8,04)	2,00 (0,00;7,83)	
<i>Veränderung der abdominalen Schmerzen <sup>c)</sup></i>	0,0 (-3,79;2,84)	-0,213 (-7,48;1,95)	-0,168 [-0,541;0,224], 0,26
<b>Zwingender Stuhldrang</b>			
Anteil Tage an denen	0,905 (0,00; 1,00)	0,810 (0,06; 1,00)	-0,024 [-0,158;0,021],

Studie TELESTAR	Placebo (N=45)		Telotristatethyl (N=45)		Telotristatethyl vs. Placebo
	Median (min; max)		Median (min; max)		Mediane Differenz <sup>a)</sup> [95%-KI], p-Wert
zwingender Stuhldrang berichtet wurde <sup>e)</sup>					0,35
<b>Übelkeit</b>					
Anteil Tage, an denen Übelkeit berichtet wurde <sup>e)</sup>	0,193 (0,00; 1,00)		0,173 (0,00;1,00)		0,009 [-0,084;0,107], 0,69
<b>Adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms</b>					
Anteil Wochen, in denen adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms berichtet wurde <sup>e)</sup>	0,100 (0,00;1,00)		0,091 (0,00;1,00)		0,00 [0,00;0,091], 0,58

Studie TELESTAR	Placebo (N=45)		Telotristatethyl (N=45)		Telotristatethyl vs. Placebo
	n (%)	Median (min; max)	n (%)	Median (min; max)	Mediane Differenz <sup>a)</sup> [95%-KI], p-Wert
<b>Krankheitsbedingte Symptome anhand ausgewählter Skalen des EORTC QLQ-C30</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 – Diarrhö <sup>1)</sup></b>					
Baseline	41 (91)	66,67 (0,00;100)	40 (88,9)	100 (0,00;100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	0,00 (-66,67;33,33)	39 (86,7)	-16,67 (-66,67;50,00)	-16,67 [-16,67;0,00], 0,037
<b>EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit <sup>1)</sup></b>					
Baseline	41 (91)	33,33 (0,00;100)	41 (91)	33,33 (0,00;100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	0,00 (-66,67;66,67)	40 (88,9)	0,00 (-50,00;50,00)	16,67 [0,00;16,67], 0,013
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Krankheitsbezogene Sorgen <sup>1)</sup> erhoben mittels EORTC QLQ-GI.NET21</b>					
Baseline	41 (91)	33,33 (0,00;88,89)	42 (93,3)	33,33 (0,00;100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	-4,17 (-27,78;27,78)	41 (91)	2,78 (-55,56;38,89)	11,11 [0,00;16,67], 0,013

Studie TELESTAR	Placebo		Telotristatethyl		Telotristatethyl vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]
<b>Sicherheit</b>					
<b>UE</b>					
	45	39 (86,7)	45	37 (82,2)	_ 9)
<b>Schwere UE <sup>iii)</sup></b>					
	45	8 (17,8)	45	6 (13,3)	0,75 [0,28;1,99] <sup>ij)</sup>
<b>SUE</b>					
	45	7 (15,6)	45	7 (15,6)	1,00 [0,38;2,62] <sup>ij)</sup>
<b>UE, das zum Absetzen der Studienmedikation führte</b>					
	45	6 (13,3)	45	3 (6,7)	0,5 [0,13;1,88] <sup>ij)</sup>
<b>UE, das zum Studienabbruch führte</b>					
	45	7 (15,6)	45	2 (4,4)	0,28 [0,63;1,30] <sup>ij)</sup>
<b>UE, das zum Tod führte</b>					
	45	3 (6,7)	45	1 (2,2)	0,33 [0,04;3,09] <sup>ij)</sup>
<p>a: Differenz zwischen Hodges-Lehmann-Schätzern; Wilcoxon-Rangsummen-Test (d. h. Van-Elteren-Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung. Das prä-spezifizierte Signifikanzniveau des pU beträgt <math>\alpha=0,025</math>. In der Nutzenbewertung wird dieses Signifikanzniveau auf <math>\alpha=0,05</math> festgelegt (siehe Abschnitt 3.2.1 Nutzenbewertung). Angegeben ist der Hodges-Lehmann-Schätzer als Schätzwert für die Differenz der Mediane zwischen den Studienarmen.</p> <p>b: Als Baselinewert wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert der berichteten täglichen Anzahl Stuhlgänge während der Screeningphase festgelegt (vgl. Tabelle 7 der Nutzenbewertung).</p> <p>c: Veränderung bezieht sich auf den Zeitraum ab Baseline bis Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase.</p> <p>d: Als Baselinewert wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert aller Angaben zu Abdominalschmerz (Skala von 0 [kein Schmerz] bis 10 Punkte [stärkster jemals erlebter Schmerz]) während der Screeningphase festgelegt (vgl. Tabelle 7).</p> <p>e: Die Angabe bezieht sich auf den Zeitraum der Behandlungsphase. Es ist allerdings unklar, ob fehlende Werte auftraten und wie mit diesen umgegangen wurde (vgl. Tabelle 7). Es ist unklar welche Einheit und Spanne, 0 bis 1 oder 1 bis 100, diese Angaben besitzen.</p> <p>f: Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität bzw. höhere Morbidität.</p> <p>g: Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.</p> <p>h: Ein UE wurde als schwer eingeschätzt, wenn die Ausprägung „schwer“ (= zur Invaliderität führend) war oder die Ausprägung nicht bekannt war.</p> <p>i: Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.</p> <p>j: Eigene Berechnungen der Abteilung Fachberatung Medizin.</p>					
<p>Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.d.: nicht dargestellt; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; tid: dreimal täglich.</p>					

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <sup>k)</sup>	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)
	n (%)	n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz <math>\geq</math> 10%</b>		
<b>Studie TELESTAR (Sicherheitspopulation)</b>		
<b>Kardiale Erkrankung</b>	<b>5 (11,1)</b>	<b>2 (4,4)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>23 (51,1)</b>	<b>20 (44,4)</b>
Übelkeit	5 (11,1)	6 (13,3)
Abdominalschmerz	8 (17,8)	5 (11,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>10 (22,2)</b>	<b>12 (26,7)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>18 (40,0)</b>	<b>16 (35,6)</b>

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <sup>k)</sup>	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)
	n (%)	n (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>6 (13,3)</b>	<b>10 (22,2)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>8 (17,8)</b>	<b>11 (24,4)</b>
<b>Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes</b>	<b>5 (11,1)</b>	<b>6 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>11 (24,4)</b>	<b>8 (17,8)</b>
Kopfschmerzen	2 (4,4)	5 (11,1)
<b>Psychische Erkrankungen</b>	<b>5 (11,1)</b>	<b>6 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (6,7)</b>	<b>5 (11,1)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>6 (13,3)</b>	<b>6 (13,3)</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>2 (4,4)</b>	<b>7 (15,6)</b>
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <sup>k)</sup>	Placebo (N=26)	Telotristatethyl (N=25)
	n (%)	n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10%</b>		
<b>Studie TELECAST (Sicherheitspopulation)</b>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>15 (57,7)</b>	<b>16 (64,0)</b>
Abdominale Schmerzen	4 (15,4)	8 (32,0)
Diarrhö	5 (19,2)	4 (16,0)
Nausea	4 (15,4)	3 (12,0)
Obstipation	1 (3,8)	4 (16,0)
Schmerzen im Oberbauch	3 (11,5)	1 (4,0)
Abdominale Distension	0	3 (12,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>6 (23,1)</b>	<b>8 (32,0)</b>
Fatigue	2 (7,7)	3 (12,0)
Pyrexie	0	3 (12,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>5 (19,2)</b>	<b>8 (32,0)</b>
Harnwegsinfekt	0	3 (12,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>3 (11,5)</b>	<b>3 (12,0)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>4 (15,4)</b>	<b>1 (4,0)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>5 (19,2)</b>	<b>2 (8,0)</b>
Schwindel	3 (11,5)	0
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>3 (12,0)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (11,5)</b>	<b>3 (12,0)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>6 (24,0)</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>4 (15,4)</b>	<b>5 (20,0)</b>

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <sup>k)</sup>	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)
	n (%)	n (%)
Flush-Episoden	2 (7,7)	3 (12,0)

k: Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 300 -1000 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xermelo® (Wirkstoff: Telotristatethyl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003937/WC500237107.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003937/WC500237107.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Telotristatethyl sollte durch in der Therapie von Patienten mit Karzinoid-Syndrom erfahrene Ärzte erfolgen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Telotristatethyl SSA-Therapie Octreotid Gesamt	27.223,04 € 12.205,24 € – 24.410,47 € 39.428,28 € – 51.633,51 €
Telotristatethyl SSA-Therapie Octreotid LAR Gesamt	27.223,04 € 16.073,94 € – 33.816,60 € 43.296,98 € – 61.039,64 €
Telotristatethyl SSA-Therapie Lanreotid Gesamt	27.223,04 € 16.897,27 € – 33.794,54 € 44.120,31 € – 61.017,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 16. Mai 2018  
BAnz AT 16.05.2018 B4  
Seite 1 von 6

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Telotristatethyl (Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö)**

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Telotristatethyl wie folgt ergänzt:

#### Telotristatethyl

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

Xermelo<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.

#### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Telotristatethyl ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie TELESTAR (LX1606.301) zu Woche 12

Studie TELESTAR	Placebo (N = 45)	Telotristatethyl (N = 45)	Telotristatethyl vs. Placebo
	Median (min; max)	Median (min; max)	Mediane Differenz <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert
Mortalität			
–			
Morbidität			
Stuhlfrequenz			
Veränderung der Stuhlfrequenz während der Behandlungsphase			
Anzahl Stuhlgänge pro Tag zu Baseline <sup>b</sup>	5,06 (3,5; 9,0)	5,49 (3,52; 12,97)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag <sup>c</sup>	–0,614 (–2,65; 0,80)	–1,338 (–6,06; 1,63)	–0,812 [–1,256; –0,280], < 0,001

Die PDF-Dati der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studie TELESTAR	Placebo (N = 45)	Telotristatethyl (N = 45)	Telotristatethyl vs. Placebo
	Median (min; max)	Median (min; max)	Mediane Differenz <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert
Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche			
Woche 1, n (%)	44 (97,8)	44 (97,8)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,214 (-1,92; 1,00)	-0,434 (-5,20; 2,75)	-0,255 [-0,687; 0,213], 0,44
Woche 2, n (%)	42 (93,3)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,540 (-2,35; 0,86)	-0,862 (-5,66; 2,21)	-0,494 [-0,950; -0,030], 0,051
Woche 3, n (%)	44 (97,8)	45 (100)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,521 (-2,63; 1,47)	-1,199 (-6,63; 1,75)	-0,922 [-1,440; -0,429], < 0,001
Woche 4, n (%)	42 (93,3)	44 (97,8)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,718 (-2,92; 1,57)	-1,445 (-5,27; 2,18)	-0,713 [-1,274; -0,179], 0,014
Woche 5, n (%)	39 (86,7)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,884 (-2,69; 1,71)	-1,464 (-6,20; 1,39)	-0,736 [-1,365; -0,129], 0,030
Woche 6, n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,656 (-2,78; 1,04)	-1,463 (-6,91; 1,61)	-0,800 [-1,353; -0,219], 0,016
Woche 7, n (%)	39 (86,7)	42 (93,3)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-1,050 (-3,63; 1,35)	-1,394 (-6,06; 2,32)	-0,570 [-1,100; -0,032], 0,06
Woche 8, n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,714 (-3,78; 1,76)	-1,579 (-5,91; 2,35)	-0,854 [-1,369; -0,401], 0,001
Woche 9, n (%)	38 (84,4)	42 (93,3)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,969 (-3,03; 1,29)	-1,780 (-6,06; 1,64)	-0,793 [-1,294; -0,216], 0,004
Woche 10, n (%)	38 (84,4)	41 (91,1)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,831 (-2,65; 1,90)	-1,929 (-6,91; 2,21)	-0,953 [-1,522; -0,415], < 0,001
Woche 11, n (%)	36 (80,0)	40 (88,9)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,679 (-4,17; 1,57)	-1,736 (-6,77; 3,32)	-0,719 [-1,357; -0,062], 0,044
Woche 12, n (%)	35 (77,8)	37 (82,2)	



Studie TELESTAR	Placebo (N = 45)		Telotristatethyl (N = 45)		Telotristatethyl vs. Placebo
	n (%)	Median (min; max)	n (%)	Median (min; max)	Mediane Differenz <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag</b>					
		-0,920 (-3,74; 1,19)		-1,365 (-6,20; 1,13)	-0,623 [-1,321; 0,015], 0,09
<b>Abdominalschmerz</b>					
<b>Abdominalschmerz zu Baseline<sup>d</sup></b>					
		1,385 (0,00; 8,04)		2,00 (0,00; 7,83)	
<b>Veränderung der abdominellen Schmerzen<sup>c</sup></b>					
		0,0 (-3,79; 2,84)		-0,213 (-7,48; 1,95)	-0,168 [-0,541; 0,224], 0,26
<b>Zwängender Stuhldrang</b>					
<b>Anteil Tage an denen zwingender Stuhldrang berichtet wurde<sup>e</sup></b>					
		0,905 (0,00; 1,00)		0,810 (0,06; 1,00)	-0,024 [-0,158; 0,021], 0,35
<b>Übelkeit</b>					
<b>Anteil Tage, an denen Übelkeit berichtet wurde<sup>e</sup></b>					
		0,193 (0,00; 1,00)		0,173 (0,00; 1,00)	0,009 [-0,084; 0,107], 0,69
<b>Adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms</b>					
<b>Anteil Wochen, in denen adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms berichtet wurde<sup>e</sup></b>					
		0,100 (0,00; 1,00)		0,091 (0,00; 1,00)	0,00 [0,00; 0,091], 0,58
<b>Krankheitsbedingte Symptome anhand ausgewählter Skalen des EORTC QLQ-C30</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 – Diarrhö<sup>f</sup></b>					
Baseline	41 (91)	66,67 (0,00; 100)	40 (88,9)	100 (0,00; 100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	0,00 (-66,67; 33,33)	39 (86,7)	-16,67 (-66,67; 50,00)	-16,67 [-16,67; 0,00], 0,037
<b>EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit<sup>f</sup></b>					
Baseline	41 (91)	33,33 (0,00; 100)	41 (91)	33,33 (0,00; 100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	0,00 (-66,67; 66,67)	40 (88,9)	0,00 (-50,00; 50,00)	16,67 [0,00; 16,67], 0,013
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Krankheitsbezogene Sorgen<sup>f</sup> erhoben mittels EORTC QLQ-GI.NET21</b>					
Baseline	41 (91)	33,33 (0,00; 88,89)	42 (93,3)	33,33 (0,00; 100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	-4,17 (-27,78; 27,78)	41 (91)	2,78 (-55,56; 38,89)	11,11 [0,00; 16,67], 0,013



Studie TELESTAR	Placebo		Telotristatethyl		Telotristatethyl vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]
<b>Sicherheit</b>					
<b>UE</b>					
	45	39 (86,7)	45	37 (82,2)	— <sup>g</sup>
<b>Schwere UE<sup>h</sup></b>					
	45	8 (17,8)	45	6 (13,3)	0,75 [0,28; 1,99] <sup>i</sup>
<b>SUE</b>					
	45	7 (15,6)	45	7 (15,6)	1,00 [0,38; 2,62] <sup>i</sup>
<b>UE, das zum Absetzen der Studienmedikation führte</b>					
	45	6 (13,3)	45	3 (6,7)	0,5 [0,13; 1,88] <sup>i</sup>
<b>UE, das zum Studienabbruch führte</b>					
	45	7 (15,6)	45	2 (4,4)	0,28 [0,63; 1,30] <sup>i</sup>
<b>UE, das zum Tod führte</b>					
	45	3 (6,7)	45	1 (2,2)	0,33 [0,04; 3,09] <sup>i</sup>

- a Differenz zwischen Hodges-Lehmann-Schätzern; Wilcoxon-Rangsummen-Test (d. h. Van-Elteren-Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung. Das prä-spezifizierte Signifikanzniveau des pU beträgt  $\alpha = 0,025$ . In der Nutzenbewertung wird dieses Signifikanzniveau auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt (siehe Abschnitt 3.2.1 Nutzenbewertung). Angegeben ist der Hodges-Lehmann-Schätzer als Schätzwert für die Differenz der Mediane zwischen den Studienarmen.
- b Als Baselinewert wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert der berichteten täglichen Anzahl Stuhlgänge während der Screeningphase festgelegt (vgl. Tabelle 7 der Nutzenbewertung).
- c Veränderung bezieht sich auf den Zeitraum ab Baseline bis Ende der zwölfwöchigen Behandlungsphase.
- d Als Baselinewert wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert aller Angaben zu Abdominalschmerz (Skala von 0 [kein Schmerz] bis 10 Punkte [stärkster jemals erlebter Schmerz]) während der Screeningphase festgelegt (vgl. Tabelle 7).
- e Die Angabe bezieht sich auf den Zeitraum der Behandlungsphase. Es ist allerdings unklar, ob fehlende Werte auftraten und wie mit diesen umgegangen wurde (vgl. Tabelle 7). Es ist unklar welche Einheit und Spanne, 0 bis 1 oder 1 bis 100, diese Angaben besitzen.
- f Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität bzw. höhere Morbidität.
- g Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.
- h Ein UE wurde als schwer eingeschätzt, wenn die Ausprägung „schwer“ (= zur Invalidität führend) war oder die Ausprägung nicht bekannt war.
- i Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.
- j Eigene Berechnungen der Abteilung Fachberatung Medizin.

Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. d.: nicht dargestellt; (S) UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; tid: dreimal täglich.

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <sup>k</sup>	Placebo (N = 45)	Telotristatethyl (N = 45)
	n (%)	n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz <math>\geq 10</math> %</b>		
<b>Studie TELESTAR (Sicherheitspopulation)</b>		
Kardiale Erkrankung	5 (11,1)	2 (4,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (51,1)	20 (44,4)
Übelkeit	5 (11,1)	6 (13,3)
Abdominalschmerz	8 (17,8)	5 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (22,2)	12 (26,7)



MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <sup>k</sup>	Placebo (N = 45)	Telotristatethyl (N = 45)
	n (%)	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (40,0)	16 (35,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (13,3)	10 (22,2)
Untersuchungen	8 (17,8)	11 (24,4)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	5 (11,1)	6 (13,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (24,4)	8 (17,8)
Kopfschmerzen	2 (4,4)	5 (11,1)
Psychische Erkrankungen	5 (11,1)	6 (13,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (6,7)	5 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (13,3)	6 (13,3)
Gefäßerkrankungen	2 (4,4)	7 (15,6)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <sup>k</sup>	Placebo (N = 26)	Telotristatethyl (N = 25)
	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq$ 10 %		
Studie TELECAST (Sicherheitspopulation)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (57,7)	16 (64,0)
Abdominale Schmerzen	4 (15,4)	8 (32,0)
Diarrhö	5 (19,2)	4 (16,0)
Nausea	4 (15,4)	3 (12,0)
Obstipation	1 (3,8)	4 (16,0)
Schmerzen im Oberbauch	3 (11,5)	1 (4,0)
Abdominale Distension	0	3 (12,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (23,1)	8 (32,0)
Fatigue	2 (7,7)	3 (12,0)
Pyrexie	0	3 (12,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (19,2)	8 (32,0)
Harnwegsinfekt	0	3 (12,0)
Untersuchungen	3 (11,5)	3 (12,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (15,4)	1 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (19,2)	2 (8,0)
Schwindel	3 (11,5)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3,8)	3 (12,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (11,5)	3 (12,0)



MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <sup>k</sup>	Placebo (N = 26)	Telotristatethyl (N = 25)
	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (3,8)	6 (24,0)
Gefäßerkrankungen	4 (15,4)	5 (20,0)
Flush-Episoden	2 (7,7)	3 (12,0)

<sup>k</sup> Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

- Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 300 bis 1 000 Patienten
- Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xermelo<sup>®</sup> (Wirkstoff: Telotristatethyl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003937/WC500237107.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003937/WC500237107.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Telotristatethyl sollte durch in der Therapie von Patienten mit Karzinoid-Syndrom erfahrene Ärzte erfolgen.

- Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Telotristatethyl	27 223,04 €
SSA-Therapie Octreotid	12 205,24 € – 24 410,47 €
Gesamt	39 428,28 € – 51 633,51 €
Telotristatethyl	27 223,04 €
SSA-Therapie Octreotid LAR	16 073,94 € – 33 816,60 €
Gesamt	43 296,98 € – 61 039,64 €
Telotristatethyl	27 223,04 €
SSA-Therapie Lanreotid	16 897,27 € – 33 794,54 €
Gesamt	44 120,31 € – 61 017,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Telotristatethyl zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Oktober 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Telotristatethyl eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

## **Bewertungsentscheidung**

### **1.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

#### **1.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

#### **1.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

#### **1.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

#### **1.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

## **B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Telotristatethyl



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Telotristatethyl

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Telotristatethyl
- **Handelsname:** Xermelo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Karzinoide Tumor, Neuroendokrine Tumore (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Ipsen Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-318)

- [Modul 1 \(470,2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2127/2017-10-12\\_Telotristat\\_Modul1.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2127/2017-10-12_Telotristat_Modul1.pdf))
- [Modul 2 \(481,1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2128/2017-10-12\\_Telotristat\\_Modul2.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2128/2017-10-12_Telotristat_Modul2.pdf))
- [Modul 3 \(1,1 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2130/2017-10-12\\_Telotristat\\_Modul3.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2130/2017-10-12_Telotristat_Modul3.pdf))
- [Modul 4 \(6,5 MB, PDF\)](#)

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,8 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2133/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Telotristatethyl-D-318.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2133/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Telotristatethyl-D-318.pdf))
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(132,3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2135/2017-10-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Telotristatethyl-D-318.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2135/2017-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Telotristatethyl-D-318.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2018
- Mündliche Anhörung: 19.02.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 12.02.2018 [per E-Mail](#)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Telotristatethyl%20-%202017-10-15-D-318>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Telotristatethyl - 2017-10-15-D-318*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 19.02.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.02.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19.02.2018 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Telotristatethyl**

Stand: 12.02.2018

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ipsen Pharma GmbH	05.02.2018
"Dr. Anja Rinke ENETS-Zentrum Marburg"	21.01.2018
"Prof. Dr. Hörsch Zentralklinik Bad Berka GmbH "	24.01.2018
"Dr. med. Ulrich-Frank Pape Charité Universitätsmedizin Berlin"	01.02.2018
Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.	04.02.2018
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	05.02.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2018
"DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen"	05.02.2018
"Prof. Dr. Pavel UK Erlangen"	06.02.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ipsen Pharma GmbH						
Herr Ingo Schulze	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Alexander Wilke	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Dorit Helbig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Carsten Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
"Dr. med. Ulrich-Frank Pape Charité Universitätsmedizin Berlin"						
Pape, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
"DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						

DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen"							
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5. 1 Stellungnahme: IPSEN Pharma GmbH

Datum	01.02.2018
Stellungnahme zu	Telotristatethyl / Xermelo®
Stellungnahme von	IPSEN Pharma GmbH Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des G-BA vom 15.01.2018 [1].</i></p> <p>Telotristatethyl (Xermelo<sup>®</sup>) ist ein Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase (TPH), einem Enzym der Serotonin-Biosynthese, und zugelassen zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analoga-(SSA-)Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie. Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptom-Komplex, der durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumoren (NET) entsteht. Neben der Diarrhö, als Leitsymptom mit höchster Belastung für den Patienten [2-4], treten beim Karzinoid-Syndrom Flush-Anfälle, Unterleibsschmerzen bzw. Krämpfe und mittel- bis langfristig die Entwicklung einer Karzinoid-Herzerkrankung als weitere Symptome auf. Bei Telo-tristatethyl (Xermelo<sup>®</sup>) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU. Die „Orphan Drug Designation“ wurde am 08.10.2009 erteilt (EU/3/09/661) und bei Zulassung des Arzneimittels abschließend bestätigt [5, 6].</p> <p>Am 15.10.2017 hat die Ipsen Pharma GmbH (Ipsen) ein Nutzendossier nach § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung durch den G-BA und das IQWiG wurde am 15.01.2018 veröffentlicht.</p> <p>Zu folgenden allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung nimmt Ipsen Stellung:</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Klinische Relevanz der Ergebnisse zur Stuhlfrequenz</li> <li>2) Patientenrelevanz der Endpunkte „Flush-Episoden“ und „Symptomen des Karzinoid-Syndroms“ für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl (Xermelo®)</li> <li>3) Sicherheit von Telotristatethyl (Xermelo®)</li> <li>4) Klinische Relevanz der 5-Hydroxyindolylessigsäure im Urin</li> </ol>	
<p><b>1) Klinische Relevanz der Ergebnisse zur Stuhlfrequenz</b></p> <p>Der G-BA erkennt bei der Nutzenbewertung von Telotristatethyl eine statistisch signifikante Differenz in der Veränderung der Stuhlfrequenz während der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie TELESTAR zwischen der Behandlung mit Telotristatethyl und der mit Placebo von -0,8 Stuhlgängen pro Tag. Im Weiteren kommt der G-BA jedoch zu folgendem Schluss (S. 65):</p> <p><i>„Darüber hinaus existiert kein etablierter oder validierter Schwellenwert zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung der Stuhlfrequenz. [...] Responderanalysen zur Stuhlfrequenz wurden nicht in die Bewertung einbezogen, da die gewählten Responsekriterien nicht nachvollziehbar ausgewählt wurden. Es ist unklar, warum der pU eine Veränderung um 30 % der Stuhlfrequenz oder um 1,5 Stuhlgänge pro Tag als patientenrelevant bzw. klinisch relevant erachtet. Eine Veränderung der Stuhlfrequenz unter die Definitionsschwelle für Diarrhö, d.h. weniger als 4 Stuhlgänge pro Tag, könnte eine mögliche Responseschwelle darstellen.“</i></p>	<p>Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,06) und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Verumarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,49). Die Differenz der Mediane zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag (95%-KI [-1,256; -0,280], p&lt;0,001) und ist statistisch signifikant zugunsten von Telotristatethyl gegenüber Placebo. Auch wenn die Stuhlfrequenz ein patientenrelevanter Endpunkt ist, kann die klinische Relevanz des Ausmaßes des gezeigten Unterschiedes der Veränderung im Vergleich zu Placebo von 0,8 Stuhlgängen pro Tag nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, ob ein solcher Gruppenunterschied zwischen den Studienarmen in der Veränderung der Stuhlfrequenz für den einzelnen Patienten eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt. Zusätzlich wird die Beurteilung dieses Effekts in der vorgelegten Studie durch folgende methodische Aspekte erschwert: Die moderate mittlere Stuhlfrequenz</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme Ipsen:</b></p> <p>Die vom G-BA benannte Schwelle der Reduktion der Stuhlhäufigkeit auf unter 4 Stühle pro Tag stellt aus Sicht von Ipsen eine Empfehlung des G-BA dar. Basis dieses Schwellenwertes scheinen die „klassischen Diarrhö-Erkrankungen“ zu sein. Die therapeutischen Herausforderungen zwischen der Behandlung „normaler Diarrhöen“ und der hormoninduzierten Diarrhö bei Karzinoid Syndrom sind jedoch völlig verschieden.</p> <p>Ipsen merkt daher an, dass die Karzinoid-Syndrom bedingte Diarrhö spezifisch auf die Übersekretion des Hormons Serotonin durch den Tumor zurückzuführen ist. Daher kann die vom GBA vorgeschlagene Schwellenwertgrenze, welche aus dem therapeutischen Umfeld der „klassischen Diarrhöen“ kommt, nicht in aller Konsequenz auf die hormonbedingte Diarrhö des Karzinoid-Syndroms übertragen werden.</p> <p>Wie im Dossier dargestellt, wurde eine dauerhafte Response auf die Therapie der Karzinoid-Syndrom bedingten Diarrhö definiert als eine <math>\geq 30\%</math>ige Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge pro Tag über einen Zeitraum von <math>\geq 50\%</math> der doppelblinden Studienphase. Dieses Response-Kriterium wurde auf Basis der Ergebnisse einer Literaturrecherche zur Auswertung des Endpunkts „Stuhlfrequenz“ in klinischen Studien, Expertenmeinungen und den Ergebnissen der Phase-II-Studie LX1606.202 mit Telo-tristatethyl gewählt [7-12]. Das Response-Kriterium wurde von der EMA bestätigt und als klinisch relevante Veränderung für die Patienten bewertet [7]. In der Studie TELESTAR ergab sich, dass die Wahrscheinlichkeit, in der</p>	<p>bei Baseline, die höhere mittlere Stuhlfrequenz im Verumarm bei Baseline im Vergleich zum Kontrollarm sowie die häufigere Einnahme von Darmtherapeutika/ Antidiarrhoika im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm.</p> <p>Eine Responderanalyse im Sinne eines Unterschreitens der pathologischen Frequenz von 4 Stuhlgängen pro Tag wäre wünschenswert gewesen, um eine Aussage treffen können, wie viele Patienten insofern von der Therapie profitieren, dass keine Diarrhoe mehr vorliegt.</p> <p>Ergänzend wird auch die Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche innerhalb und zwischen den Studienarmen dargestellt. Die Differenz zwischen den Veränderungen der Stuhlfrequenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ab Woche 3 (mit Ausnahme zu Woche 7 und Woche 12) statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt (ab Woche 3) 0,57 bis 0,95 Stuhlgänge pro Tag und ist zu keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich nicht beurteilen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen vorgelegt, wobei eine Response als „<math>\geq 30\%</math> Reduktion der Stuhlgänge/ Tag für <math>\geq 50\%</math> der doppelblinden Studienphase“ bzw. als „Reduktion der Stuhlfrequenz um <math>\geq 1,5</math> Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu Baseline“ definiert war. Diese Responderanalyse können nicht berücksichtigt</p>

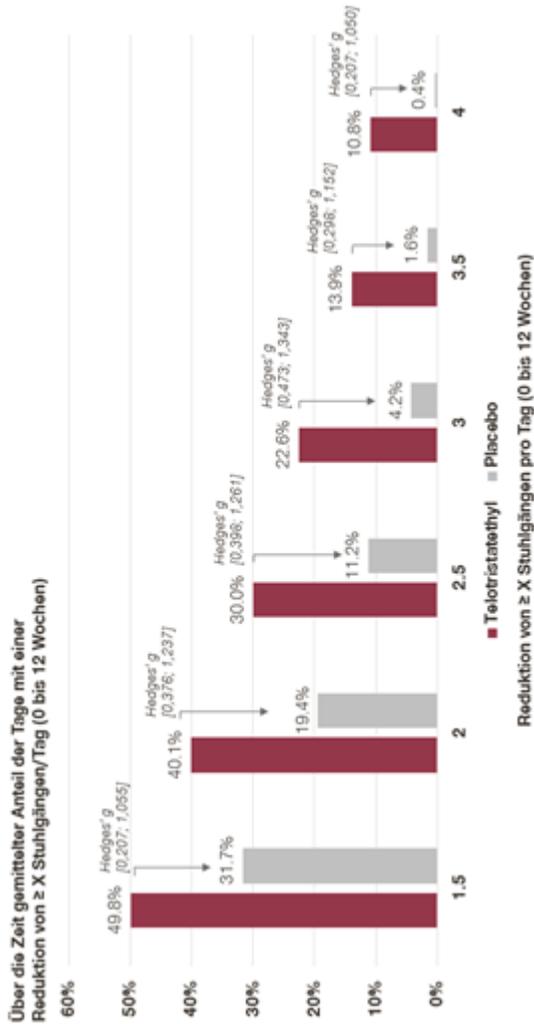
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>doppelblinden Phase der Studie unter Telotristatethyl eine dauerhafte Reduktion der Stuhlfrequenz zu erreichen, mehr als doppelt so groß war wie unter Placebo (Relatives Risiko 2,22; 95 % Konfidenzintervall [1,138; 4,34]).</p> <p><b>Fazit:</b> Damit sind die Ergebnisse im primären Endpunkt als klinisch relevant einzuschätzen und ein patientenrelevanter Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Zusätzlich wurde der Anteil der Tage bestimmt, an denen bei den Patienten eine Reduktion der Stuhlfrequenz um <math>\geq 1,5</math> Stuhlgänge pro Tag im Vergleich zum jeweiligen Baseline-Wert festgestellt wurde. Dieses Kriterium wurde auf Grundlage der bekannten Wirksamkeit der SSA-Therapie gewählt: Die Einnahme von Lanreotid oder Octreotid führt bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom in der Regel zu einer Reduktion von 1 bis 2 Stuhlgängen pro Tag [11-13]. In der Studie TELESTAR hatten die Patienten unter langwirksamer SSA-Therapie zirka 5 Durchfälle pro Tag zu Baseline und galten in der Indikation als austherapiert.</p> <p><b>Fazit:</b> Eine weitere Reduktion von 1 bis 2 Stuhlgängen pro Tag durch Telotristatethyl ist daher für diese nicht ausreichend kontrollierten Patienten ein klinisch bedeutsames Behandlungsziel in der vorliegenden Indikation und als Behandlungserfolg anzusehen.</p> <p>In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde das Response-Kriterium für den mittleren Anteil Tage pro Patient mit einer Reduktion um x Stuhlgängen pro Tag von 1,5 Stuhlgängen pro Tag ausgehend variiert. Die so ermittelten Anteile wurden anschließend zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.</p>	<p>werden, da die klinische Relevanz dieser Schwelle nicht begründet wurde und unklar bleibt.</p> <p>Insgesamt kann die klinische Relevanz der in der Studie gezeigten Veränderung der Stuhlgänge pro Tag nicht abschließend beurteilt werden.</p>

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Betrachtet wird dabei der gesamte doppelblinde Studienzeitraum von 12 Wochen. Als Response-Kriterium wurden die mittlere Reduktion um 1,5 Stuhlgänge – wie im Modul 4 dargestellt – sowie 2, 2,5, 3, 3,5 und 4 Stuhlgänge verwendet.</p> <p>Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurde die Differenz der mittleren Anteile Tage mit einer Reduktion um mindestens x Stuhlgänge und die standardisierte Mittelwertdifferenz gemäß Hedges' g berechnet.</p> <p>Bei einer Reduktion um mindestens 1,5 Stuhlgängen lag der mittlere Anteil Tage mit Reduktion bei 32 % in der Kontrollgruppe und 50 % in der Telotristatethyl-Gruppe. Die Differenz der Anteile liegt bei 18 Prozentpunkten zugunsten Telotristatethyls. Die standardisierte Mittelwertdifferenz liegt bei 0,631 (95 % Konfidenzintervall [0,207; 1,055]) und ist damit sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall komplett oberhalb der Irrelevanzgrenze von 0,2 liegt (vgl. allgemeine Methoden des IQWiG, Version 5.0 [14]).</p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, zeigen sich für alle Ausprägungen des Response-Kriteriums konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Telotristatethyl. Dabei zeigt sich ebenfalls, dass unter Telotristatethyl an 11 % der Tage eine Reduktion von mindestens 4 Stuhlgängen erreicht wird, in der Kontrollgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2) Patientenrelevanz der Endpunkte „Flush-Episoden“ und „Symptomen des Karzinoid-Syndroms“ für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl (Xermelo®)</b></p> <p>Der G-BA schreibt in der Nutzenbewertung (S. 24):</p> <p><i>„Das Anwendungsgebiet bezieht sich auf Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö. Die Endpunkte Flush-Episoden oder Symptome des Karzinoid-Syndroms könnten patientenrelevant sein, wenn sich das Anwendungsgebiet auf die Therapie des Karzinoid-Syndroms beziehe. In Bezug zur Therapie der Diarrhö besitzen die Endpunkte jedoch keine Patientenrelevanz.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen:</b></p> <p>Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptomkomplex, der durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumoren (NET) entsteht. Die klassischen Symptome des Karzinoid-Syndroms umfassen eine sekretorische Diarrhö als Leitsymptom, Flush-Anfälle, Unterleibsschmerzen bzw. Krämpfe und mittel- bis langfristig die Entwicklung einer Karzinoid-Herzkrankung, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht [15-17].</p> <p>Alle Symptome des Karzinoid-Syndroms beschreiben direkt durch den Patienten erfahrbare Ereignisse, die daher als patientenrelevant anzusehen sind.</p> <p>Ipsen sieht mögliche positive Effekte der Therapie auch auf die anderen Symptome des Karzinoid-Syndroms (wie z. B. Flush) außer der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö als patientenrelevant an.</p>	<p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der mittels elektronischem Tagebuch erfassten Endpunkte Veränderung der Stuhlfrequenz, zwingender Stuhldrang, Abdominalschmerz, Übelkeit sowie (gastrointestinale) Symptome des Karzinoid-Syndroms für die Studie TELESTAR dargestellt. Darüber hinaus werden mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Symptome abgebildet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Fazit:</b> Die Patientenrelevanz der Symptome des Karzinoid-Syndroms ist unabhängig von der Zulassung des Arzneimittels, das zu deren Therapie eingesetzt wird, zu betrachten.</p> <p>Telotristatethyl zeigte numerische Vorteile in den weiteren Symptomen (Flush-Episoden und globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms) und untermauert damit die signifikanten und klinisch relevanten Vorteile im Endpunkt Stuhlfrequenzverbesserung.</p>	
<p><b>3) Sicherheit von Telotristatethyl (Xermelo®)</b></p> <p>Der G-BA schreibt in der Nutzenbewertung von Telotristatethyl zur zusammenfassenden Einschätzung der Sicherheit (S. 67):</p> <p><i>„Vor dem Hintergrund der kurzen Behandlungsphase und dem limitierten Stichprobenumfang erscheint eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von Telotristatethyl 250 mg tid nicht möglich.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen:</b></p> <p>Die EMA bewertet das Nebenwirkungsprofil von Telotristatethyl als „insgesamt vergleichsweise günstig“ („the data shows a relatively benign overall adverse event/adverse drug reaction profile“) und identifiziert in erster Linie milde bis moderate UE im Gastrointestinaltrakt als mögliche Nebenwirkungen des Arzneimittels [6]. Aufgrund dieser Einschätzung hat die EMA zudem festgelegt, dass zur Markteinführung von Xermelo® keine besonderen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind, die über die routinemäßigen Maßnahmen hinausgehen [6]. Die vorliegenden Studiendaten zeigen demnach, dass Telotristat-ethyl ein gut verträgliches Arzneimittel ist, bei dem es</p>	<p>Insgesamt ermöglichen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse und der nicht möglichen Abwägung von positiven und negativen Effekten von Telotristatethyl keine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>derzeit keine Anzeichen für ein erhöhtes Sicherheitsrisiko gibt.</p> <p>Zudem zeigen die Langzeitdaten der offenen Safety-Extensionsphasen der Studien TELESTAR und TELECAST (36 Wochen; basierend auf der im Vergleich zur Zulassung doppelt so hohen Dosis von 500 mg tid) keine neuen Sicherheitssignale, so dass Ipsen davon ausgeht, dass das in den Extensionsphasen gezeigte Sicherheitsprofil in der Langzeitanwendung auf die niedrigere Dosis von 250 mg tid übertragbar ist.</p> <p><b>Fazit:</b> Die Gesamtschau der oben genannten Sicherheitsdaten lässt die Schlussfolgerung zu, dass die vorliegenden Studiendaten eine ausreichende Einschätzung der Sicherheit von Telo-tristatethyl für die Nutzenbewertung zulässt. Telotristatethyl ist demnach ein gut verträgliches und sicheres Arzneimittel.</p>	
<p><b>4) Klinische Relevanz der 5-HIES im Urin</b></p> <p>Die Bedeutung des 5-HIES-Werts schätzt der G-BA in der Nutzenbewertung wie folgt ein (S. 24):</p> <p><i>„5-HIES, welches als Abbauprodukt des Serotonins im Urin gemessen wurde, ist ein Metabolit und kein etablierter Biomarker oder etabliertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte. Aus diesem Grund wird 5-HIES in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen:</b></p> <p>Als Symptomkomplex, der in Folge der Metastasierung eines</p>	<p>Der genannte Endpunkt ist ein Surrogatendpunkte und somit nicht per se patientenrelevant. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neuroendokrinen Tumors auftritt, ist das Karzinoid-Syndrom gekennzeichnet durch eine erhöhte Serotonin-Ausschüttung [15]. Der erhöhte Serotonin-Spiegel ist verantwortlich für die klassischen Symptome des Karzinoid-Syndroms [18-20]. Mit dem Serotonin-Spiegel steigt auch die Konzentration der 5-HIES im Urin, einem Abbauprodukt des Serotonin-Stoffwechsels. Die 5-HIES-Konzentration im Urin ist daher maßgeblich für die Diagnose eines Karzinoid-Syndroms (Sensitivität von bis zu 100 %) und gibt Auskunft über dessen neuroendokrine Aktivität (Messung des Krankheitsfortschritts): In der Versorgungsrealität wurde beobachtet, dass eine höhere Konzentration der 5-HIES im Urin mit einem stärker fortgeschrittenen Karzinoid-Syndrom und einem schlechteren Überleben einhergeht [21, 22, 23]. Als Konsequenz dieses Zusammenhangs deutet ein erhöhter 5-HIES-Wert auch auf die Progression einer Karzinoid-Herzkrankung hin und ist gemäß prospektiver Studien sowie einer aktuellen systematischen Literaturübersicht mit einer schlechteren Überlebensprognose verbunden [22-24].</p> <p>Hierzu merkt Ipsen an, dass der 5-HIES-Level im Urin den maßgeblichen Messwert sowohl bei der Diagnose als auch in der Verlaufskontrolle des Karzinoid-Syndroms darstellt. Als solcher wird die Bestimmung des Werts von der aktuellen Leitlinie der <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i> (ENETS) zu Tumorerkrankungen des Jejunums und Ileums als in jedem Fall notwendige diagnostische Maßnahme genannt, die sowohl bei der Erstvorstellung als auch in den Folgeuntersuchungen bei Patienten mit Verdacht auf einen NET durchzuführen ist [21]. Dementsprechend ist der 5-HIES-Wert als etablierter Biomarker der Aktivität eines metastasierten NET für die Therapie des</p>	

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Karzinoid-Syndroms mit hoher klinischer Relevanz einzuschätzen, der aufgrund seiner direkten Verbindung mit der Tumoraktivität Aufschluss über die Entwicklung der Symptome des Karzinoid-Syndroms gibt und so den Gesundheitszustand des Patienten abbildet.</p> <p><b>Fazit:</b> Obwohl Zusammenhänge zwischen 5-HIES-Reduktion und Krankheitsfortschritt generell beobachtet werden können, ist die Patientenrelevanz des Endpunkts in Studien bisher nicht formal validiert worden.</p> <p>Gleichwohl ist die Konzentration der 5-HIES im Urin ein generell etablierter, klinisch relevanter und in Richtlinien empfohlener Biomarker für die Diagnose und Verlaufskontrolle des Karzinoid-Syndroms. Telotristatethyl senkt den 5-HIES Spiegel im Urin signifikant.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des G-BA vom 15.01.2018 [1].</i></p> <p>Zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung nimmt Ipsen Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Elektronisches Patiententagebuch der Studien TELESTAR und TELECAST</li> <li>2) Anzahl der gescreenten Patienten in den Studien TELESTAR und TELECAST</li> <li>3) Doppelte Randomisierung eines Patienten in der Studie TELESTAR</li> <li>4) Anwendung der SSA-Notfalltherapie in der Studie TELESTAR</li> </ol>	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 62f	<p><b>1) Elektronisches Patiententagebuch der Studien TELESTAR und TELECAST</b></p> <p>Zur Datenerfassung per elektronischem Patiententagebuch in den Studien TELESTAR und TELECAST merkt der G-BA an (S. 62f):</p> <p><i>„Es ist u. a. unklar, ob es weiterführende Untersuchungen</i></p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der mittels elektronischem Tagebuch erfassten Endpunkte Veränderung</p>

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zur Handhabbarkeit und Validität dieser Form der Datenerhebung gibt, ob Patienten eine Schulung oder ein Manual zur Bedienung des Tagebuchs erhielten, ob fehlende Werte nachträglich vom Patienten eingefügt werden konnten, ob die Erinnerungsfunktion für alle Patienten täglich oder wöchentlich zur gleichen Uhrzeit erfolgte oder ob Endgeräte vom pU gestellt wurden. Aus diesen Gründen wird diese Datenerhebung nur mit Einschränkungen als valide angesehen. Die Datenerhebung und Vertrauenswürdigkeit der Daten ist durch oben genannte Unklarheiten nicht eindeutig beurteilbar. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass keine Unterschiede in der Erhebung der Daten zwischen den Studienarmen existieren und insofern keine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen:</b></p> <p>Das in den Studien TELESTAR und TELECAST eingesetzte elektronische Patiententagebuch DIARYpro der Firma invivodata, Inc. ist validiert, um internationalen regulatorischen Anforderungen an Sicherheit, Datenintegrität und Vertraulichkeit zu entsprechen. Beim Einsatz des elektronischen Patiententagebuchs wurde alle regulatorischen Vorgaben der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) für den Einsatz elektronischer</p>	<p>der Stuhlfrequenz, zwingender Stuhldrang, Abdominalschmerz, Übelkeit sowie (gastrointestinale) Symptome des Karzinoid-Syndroms für die Studie TELESTAR dargestellt.</p>

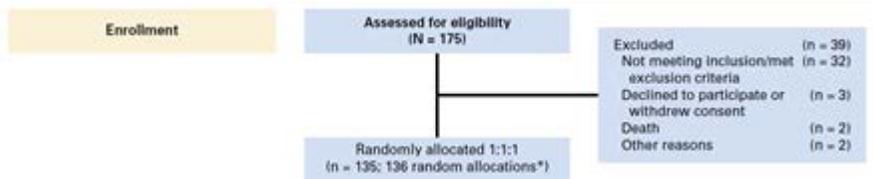
Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dokumentationssysteme entsprochen [25]. Dies bedeutet insbesondere, dass Patienten, die das elektronische Patiententagebuch verwendeten, vor der Anwendung von einem Mitarbeiter des Studienzentrums, an dem sie rekrutiert wurden, in der Handhabung unterwiesen wurden und ihnen eine bebilderte Produktbroschüre zu den Funktionen des Geräts, mit Angaben zum Aufladen sowie zur eingerichteten Service-Hotline ausgehändigt wurden. Die Produktbroschüre ist in Appendix 16.1.2 der Studienberichte zu TELESTAR und TELECAST hinterlegt.</p> <p>Patienten konnten zwischen 18:00 Uhr und 23:45 Uhr einen täglichen Eintrag in das elektronische Patiententagebuch vornehmen. Während der Nutzung des Tagebuchs wurden die Patienten automatisch an den vorzunehmenden Eintrag erinnert. Die Erinnerungsfunktion war bei allen Patienten so eingestellt, dass um 20:00 Uhr ein hörbares Signal auf den vorzunehmenden Eintrag im Patiententagebuch hinwies. Die Erinnerungsfunktion konnte manuell ausgeschaltet werden, wurde jedoch bis 23:00 Uhr desselben Tages automatisch stündlich wiederholt. Wurde bis 23:45 Uhr kein Eintrag in das Patiententagebuch vorgenommen, war erst am nächsten Tag um 18:00 Uhr ein Eintrag für den darauffolgenden Tag möglich. Fehlende Werte konnten daher nachträglich nicht eingetragen werden.</p>	

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 61	<p><b>2) Anzahl der gescreenten Patienten in den Studien TELESTAR und TELECAST</b></p> <p>Bei der Bewertung des Studiendesigns der Studien TELESTAR und TELECAST bemerkt der G-BA, dass aufgrund fehlender Angaben zur Anzahl der gescreenten Patienten in den beiden Studien die externe Validität der Studienergebnisse aus seiner Sicht möglicherweise eingeschränkt sei (S. 61):</p> <p><i>„Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Patienten initial hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie gescreent und als geeignet befunden wurden bzw. wie viele Patienten die Screeningphase durchliefen, aber für die Behandlungsphase als nicht geeignet eingeschätzt wurden. Durch diese Auswahlprozesse ist es möglich, dass die Studienpopulation einer Selektion unterlag und tendenziell gesündere, motiviertere Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Die externe Validität der Studienergebnisse könnte hierdurch eingeschränkt sein.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen:</b></p> <p>Aus der Publikation von Kulke et al., die die Primärpublikation der Studienergebnisse von TELESTAR darstellt, geht hervor, dass initial 175 Patienten hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent wurden, von</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>denen 135 als geeignet für die Studie befunden wurden (Abbildung 2) [26]. Für die Studie TELECAST wurden initial 94 Patienten hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und 76 Patienten in die Studie eingeschlossen. Da ein großer Anteil der gescreenten Patienten in die Studie aufgenommen wurden, gibt es keine Hinweise darauf, dass „tendenziell gesündere, motiviertere Patienten“ in die Studien aufgenommen bzw. im Umkehrschluss tendenziell stärker erkrankte, weniger motivierte Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden. Eine selektionsbedingte Einschränkung der externen Validität der Studienergebnisse liegt daher nicht vor.</p>  <p>Abbildung 2: Ausschnitt des Patientenflusses der Studie TELESTAR nach CONSORT (Quelle [26]). *Ein Patient wurde zwei Mal randomisiert, siehe unten.</p>	

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 62	<p><b>3) Doppelte Randomisierung eines Patienten in der Studie TELESTAR</b></p> <p>Bezüglich des Patientenflusses der Studie TELESTAR stellt der G-BA fest, dass ein Patient zwei Mal randomisiert wurde (S. 62):</p> <p><i>„Einer der randomisierten Patienten wurde an Tag 1 der Behandlungsphase aufgrund von Blutergüssen von der Behandlung mit 500 mg Telotristatethyl tid ausgeschlossen. Blutergüsse waren jedoch, laut Studienprotokoll, kein Ausschlussgrund, sodass das Ausscheiden des Patienten nicht nachvollziehbar ist. Im weiteren Verlauf der Studie wurde der Patient erneut gescreent und in der zweiten Randomisierung dem Studienarm Telotristatethyl 250 mg tid zugeordnet und mit entsprechender Dosierung behandelt.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen:</b></p> <p>Hierzu merkt Ipsen an, dass die Protokollverletzung nur <b>einen</b> Patienten betraf. Der Patient wurde zudem ausschließlich mit der 250 mg Telotristatethyl-Dosierung behandelt und hatte zu keinem Zeitpunkt die 500 mg Telotristatethyl-Dosierung erhalten (ursprünglich randomisierte Gruppe). Bei insgesamt 135 eingeschlossenen Patienten ist der Einfluss der Protokollverletzung auf die Ergebnisse der Studie</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TELESTAR daher als vernachlässigbar einzuschätzen.</p> <p>Zum Hergang der Protokollverletzung merkt Ipsen klärend folgendes an: Der Patient wurde am 13.05.2014 nach der Screening-/Run-In-Phase in den Studienarm randomisiert, der Telotristatethyl in einer Dosierung von 500 mg tid erhalten sollte, ohne dass alle erforderlichen Screening-Untersuchungen vorgenommen worden waren. In der planmäßigen körperlichen Untersuchung an Tag 1 der doppelblinden Behandlungsphase (d. h. unmittelbar nach der Randomisierung) wurde dann ein großflächiger Bluterguss bei dem Patienten festgestellt. Aufgrund des Befunds der körperlichen Untersuchung wurde der Patient noch am 13.05.2014 aus der Studie ausgeschlossen, da er Ausschlusskriterium 29 („<i>Presence of any clinically significant findings at Screening medical history, or physical examination (relative to patient population) that, in the Investigator’s or Medical Monitor’s opinion, would have compromised patient safety or the outcome of the study</i>“) erfüllte. Obwohl der Patient zu diesem Zeitpunkt fälschlicherweise bereits randomisiert worden war, erhielt er zu keinem Zeitpunkt die zugewiesene Studienmedikation von Telotristatethyl 500 mg. Auch wurden für die doppelblinde Behandlungsphase zu diesem Zeitpunkt keine Daten des Patienten erhoben und beeinflussen die Studienergebnisse somit nicht. Ab dem 12.06.2014 wurde</p>	

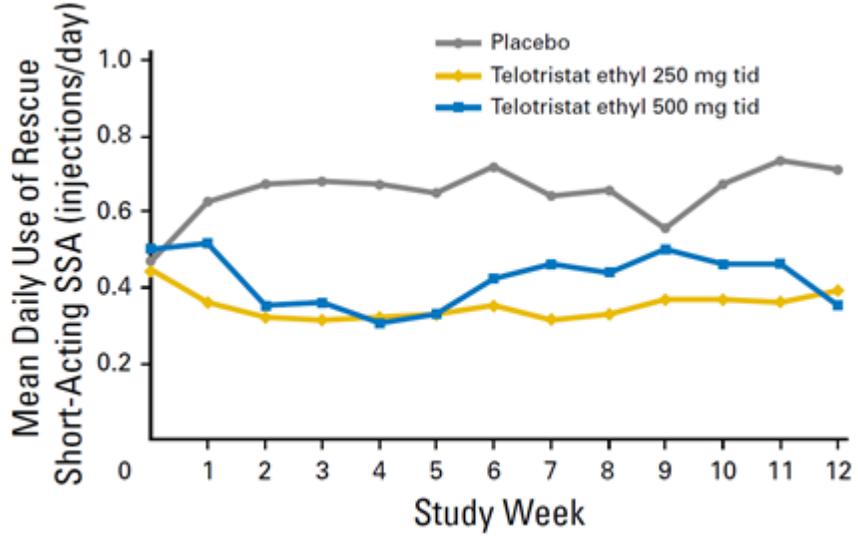
Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patient erneut gescreent, nachdem der Bluterguss zurückgegangen war. Da Ausschlusskriterium 29 nicht mehr erfüllt war, wurde der Patient am 02.07.2014 erneut randomisiert, wobei eine Zuordnung zu dem Studienarm erfolgte, der Telotristatethyl in einer Dosierung von 250 mg tid erhielt.</p>	
S. 45	<p><b>4) Anwendung der SSA-Notfalltherapie in der Studie TELESTAR</b></p> <p>Hinsichtlich der Anwendung von kurzwirksamen Somatostatinanaloga (SSA) als Notfallmedikation in der Studie TELESTAR merkt der G-BA folgendes an (S. 45):</p> <p><i>„Aus der Ergebnisdarstellung ist allerdings nicht ersichtlich, welcher Anteil der Patienten während der Behandlungsphase SSA-Notfallmedikation einsetzten.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen:</b></p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Notfalltherapie nutzten, wurde weder im Studienbericht der Studie TELESTAR noch in der Publikation der Studienergebnisse von Kulke et al. dargestellt, da diese Betrachtung die Häufigkeit der angewendeten Notfalltherapie nicht abbildet. In einer <i>Post-hoc</i>-Analyse der Studiendaten ergab sich, dass unter Placebo 20 von 45 Patienten (44,4 %) und unter Telotristatethyl 250 mg 21 von 45 Patienten (46,7 %)</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens an einem Tag während der doppelblinden Behandlungsphase eine Notfalltherapie mit kurzwirksamen SSA nutzten. Der Anteil der Patienten, die während der doppelblinden Phase der Studie mindestens einmal eine Notfalltherapie nutzten, war demnach unter Placebo und unter Telotristatethyl 250 mg vergleichbar.</p> <p>Die im Studienbericht dargestellten Analysen der Häufigkeit der Anwendung der SSA-Notfalltherapie zeigen jedoch, dass die Patienten unter Placebo öfter auf die Notfalltherapie zurückgriffen als die Patienten unter Telotristatethyl 250 mg: Bei Patienten unter Placebo stieg die Häufigkeit der Anwendung der Notfalltherapie über die doppelblinde Behandlungsphase der Studie im Vergleich zum Screening-Zeitraum um durchschnittlich 0,183 Anwendungen pro Tag, während sie unter Telotristatethyl 250 mg um durchschnittlich 0,111 Anwendungen abnahm. In jeder Woche der doppelblinden Behandlungsphase benötigten die Patienten unter Placebo häufiger eine Notfalltherapie mit kurzwirksamen SSA als die Patienten unter Telotristatethyl 250 mg (Abbildung 3). Insgesamt betrug der Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung vom Baseline-Wert zwischen Placebo und Telotristatethyl 250 mg -0,294 Anwendungen pro Tag mit einem 95 % Konfidenzintervall von [-0,610; 0,022]. Patienten unter Telotristatethyl 250 mg mussten</p>	

Stellungnehmer: IPSEN Pharma GmbH, Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																								
	<p>demzufolge numerisch seltener auf eine zusätzliche Notfall-Therapie mit kurzwirksamen SSA zurückgreifen, um die Symptome des Karzinoid-Syndroms ausreichend zu kontrollieren als Patienten unter Placebo.</p>  <table border="1"> <caption>Data for Abbildung 3: Mean Daily Use of Rescue Short-Acting SSA (injections/day)</caption> <thead> <tr> <th>Study Week</th> <th>Placebo</th> <th>Telotristat ethyl 250 mg tid</th> <th>Telotristat ethyl 500 mg tid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0.50</td><td>0.45</td><td>0.50</td></tr> <tr><td>1</td><td>0.62</td><td>0.35</td><td>0.52</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.68</td><td>0.32</td><td>0.35</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.68</td><td>0.32</td><td>0.35</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.68</td><td>0.32</td><td>0.30</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.65</td><td>0.32</td><td>0.32</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.72</td><td>0.35</td><td>0.42</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.65</td><td>0.32</td><td>0.45</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.65</td><td>0.32</td><td>0.42</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.55</td><td>0.35</td><td>0.50</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.68</td><td>0.35</td><td>0.45</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.72</td><td>0.35</td><td>0.45</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.70</td><td>0.38</td><td>0.35</td></tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 3: Durchschnittliche Anwendungen von kurzwirksamen SSA als Notfalltherapie während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie TELESTAR (Quelle [26]).</p>	Study Week	Placebo	Telotristat ethyl 250 mg tid	Telotristat ethyl 500 mg tid	0	0.50	0.45	0.50	1	0.62	0.35	0.52	2	0.68	0.32	0.35	3	0.68	0.32	0.35	4	0.68	0.32	0.30	5	0.65	0.32	0.32	6	0.72	0.35	0.42	7	0.65	0.32	0.45	8	0.65	0.32	0.42	9	0.55	0.35	0.50	10	0.68	0.35	0.45	11	0.72	0.35	0.45	12	0.70	0.38	0.35	
Study Week	Placebo	Telotristat ethyl 250 mg tid	Telotristat ethyl 500 mg tid																																																							
0	0.50	0.45	0.50																																																							
1	0.62	0.35	0.52																																																							
2	0.68	0.32	0.35																																																							
3	0.68	0.32	0.35																																																							
4	0.68	0.32	0.30																																																							
5	0.65	0.32	0.32																																																							
6	0.72	0.35	0.42																																																							
7	0.65	0.32	0.45																																																							
8	0.65	0.32	0.42																																																							
9	0.55	0.35	0.50																																																							
10	0.68	0.35	0.45																																																							
11	0.72	0.35	0.45																																																							
12	0.70	0.38	0.35																																																							

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Telotristatethyl. [Zugriff: 15. Januar 2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2133/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Telotristatethyl-D-318.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2133/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Telotristatethyl-D-318.pdf).
2. Frojd C, Larsson G, Lampic C, von Essen L (2007): Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours. A longitudinal, prospective, and comparative study. *Health and quality of life outcomes*; 5:18.
3. Gelhorn HL, Kulke MH, O'Dorisio T, Yang QM, Jackson J, Jackson S, et al. (2016): Patient-reported Symptom Experiences in Patients With Carcinoid Syndrome After Participation in a Study of Telotristat Etiprate: A Qualitative Interview Approach. *Clinical therapeutics*; 38(4):759-68.
4. Broder MS, Chang E, Romanus D, Cherepanov D, Neary MP (2016): Healthcare and economic impact of diarrhea in patients with carcinoid syndrome. *World journal of gastroenterology*; 22(6):2118-25.
5. European Medicines Agency (2017): Public summary of opinion on orphan designation - (S)-ethyl 2-amino-3-(4-(2-amino-6((R)-1-(4-chloro-2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate for the treatment of carcinoid syndrome. [Zugriff: 18.05.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005794.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005794.pdf).
6. European Medicines Agency (2017): European Public Assessment Report Xermelo. [Zugriff: 31.01.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003937/WC500237110.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003937/WC500237110.pdf).
7. European Medicines Agency (2014): Follow-up Protocol Assistance - Telotristat etiprate (LX1606 Hippurate) - EMA/CHMP/SAWP/78801/2014 CONFIDENTIAL.
8. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, Mohideen P, de Herder WW, Arnold R, et al. (2012): Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocrine-related cancer*; 19(5):657-66.
9. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI (2010): Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 31(2):169-88.
10. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouche O, Catus F, et al. (2000): Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer*; 88(4):770-6.
11. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, Venook AP, Bukowski R, Pommier R, et al. (1999): Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 17(2):600-6.
12. Ruzsniwski P, Ducreux M, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, et al. (1996): Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut*; 39(2):279-83.
13. Ruzsniwski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O'Toole D, Arnold R, Tomassetti P, et al. (2004): Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results

- from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology*; 80(4):244-51.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 24. November 2017]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
  15. Kühn F, Bucher J, Trepp R, Perren A, Stettler C (2012): Neuroendokrine Neoplasien - am Beispiel des klassischen Dünndarm-Karzinoids. *Schweiz Med Forum*; 12(50):972-5.
  16. Mamikunian G, Vinik AI, O`Dorisio TM, Woltering EA, Go VLW (2009): *Neuroendocrine Tumors - A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management*. 4th Edition. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: <http://www.interscienceinstitute.com/docs/Neuroendocrine-Tumors-4th-Edition.pdf>.
  17. Dobson R, Burgess MI, Valle JW, Pritchard DM, Vora J, Wong C, et al. (2014): Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. *British journal of cancer*; 111(9):1703-9.
  18. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. (2010): The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas*; 39(6):753-66.
  19. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. (2004): Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*; 80(6):394-424.
  20. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. (2012): Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*; 61(1):6-32.
  21. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. (2016): ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*; 103(2):125-38.
  22. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME (2007): Carcinoid heart disease. *Circulation*; 116(24):2860-5.
  23. van der Horst-Schrivers AN, Post WJ, Kema IP, Links TP, Willemse PH, Wymenga AN, et al. (2007): Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *European journal of cancer*; 43(18):2651-7.
  24. Haig J, Kohli M, Pastor L, Feuilly M, Marteau F, Gabriel S, et al. (2017): Carcinoid Heart Disease (CHD): Prognostic Value of 5-HIAA and Impact on Survival - A Systematic Literature Review. Poster presented at the 14th annual ENETS conference, Barcelona, Spain, March 8-10 2017.
  25. Food and Drug Administration (2003): *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application*. [Zugriff: 31.01.2018]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125125.pdf>.
  26. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, et al. (2017): Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 35(1):14-23.

## 5.2 Stellungnahme: Dr. Anja Rinke

Datum	21.01.2018
Stellungnahme zu	Telotristatethyl (Xermelo®)
Stellungnahme von	Dr. Anja Rinke, NET-Sprechstunde im ENETS-Zentrum Marburg, UKGM, Standort Marburg, Gastroenterologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Anja Rinke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus begrenzter eigener Erfahrung sowie persönlicher Mitteilung von Kollegen (Prof. Hörsch, Zentralklinik Bad Berka) ist der klinische Benefit für einzelne Betroffene deutlicher höher, als die mediane Differenz von 0,8 Stuhlgängen weniger im Vergleich zum Placeboarm vermuten lässt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die Tatsache, dass 87% der Studienpatienten der Telestar-Studie die Behandlung nach den 12 Wochen fortsetzten und einige Patienten, die das Medikament schon in der Phase-II-Studie hatten im Rahmen der Telepath-Anschlussstudie das Medikament über Jahre einnahmen (wofür sie ja regelmäßig in das Studienzentrum kommen mussten) unterstützt die Annahme eines persönlichen Benefits der Betroffenen.	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Anja Rinke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Auf S.24 wird behauptet, dass 5HIES kein etablierter Biomarker sei. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die 5HIES der best-etablierte Biomarker für das Karzinoid-Syndrom darstellt. Die Bestimmung der 5HIES wird in den europäischen Leitlinien [1, 2] sowie in der abgestimmten, aber noch nicht veröffentlichten Leitlinie der DGVS für NET des Dünndarmes empfohlen.</p> <p>Die 5HIES korreliert mit dem Risiko für das Auftreten einer prognostisch ungünstigen Karzinoid-Herzerkrankung (Hedinger Syndrom)[3-5]. Eine Senkung der Spiegel könnte mit einem geringeren Risiko für eine Karzinoidherzerkrankung einhergehen (dies bleibt allerdings noch durch zukünftige Studien zu belegen).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der 5HIES-Spiegel ist ein langjährig etablierter Biomarker des Karzinoid-Syndromes, der berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>Der genannte Endpunkt ist ein Surrogatendpunkte und somit nicht per se patientenrelevant. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-38. Epub 2016/01/12. doi: 10.1159/000443170. PubMed PMID: 26758972.
2. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):310-9. Epub 2017/02/17. doi: 10.1159/000458155. PubMed PMID: 28222443.
3. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, Bakker R, van Tinteren H, Taal BG. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer*. 2003;97(7):1609-15. doi: 10.1002/cncr.11226. PubMed PMID: 12655516.
4. Dobson R, Burgess MI, Banks M, Pritchard DM, Vora J, Valle JW, et al. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(9):e73679. doi: 10.1371/journal.pone.0073679. PubMed PMID: 24069222; PubMed Central PMCID: PMC3771983.
5. Møller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med*. 2003;348(11):1005-15. doi: 10.1056/NEJMoa021451. PubMed PMID: 12637610.

### 5.3 Stellungnahme: Prof. Dr. D: Hörsch, Zentralklinik Bad Berka GmbH

Datum	<< 24. Jan. 2018 >>
Stellungnahme zu	<< Telotristat Ethyl >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. D: Hörsch, Zentralklinik Bad Berka GmbH >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 24 Zeile 1-11	<p>Anmerkung: Die Therapie mit Telotristat Ethyl zielt nicht nur auf einer Verminderung der Diarrhoe sondern auch auf eine Verminderung der mit einem Karzinoidsyndrom einhergehenden Symptome. Dies schließt eine Reduktion der 5HIAA Spiegel mit ein. Symptome des Karzinoidssyndroms wie Schmerzen sind unmittelbar mit der durch Karzinoidsyndrom bedingten Diarrhoe assoziiert. Der Spiegel an 5HIAA ist ein gut etablierter Biomarker für das Karzinoidsyndrom und nicht ein „Metabolit“, dies ist grob unrichtig. Der Flush wird bei einem Teil der Patienten durch erhöhte Serotonin/5HIAA Spiegel ausgelöst [1-3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte Flush-Episoden oder Symptome des Karzinoid-Syndroms sind patientenrelevant. 5HIES, welches als Abbauprodukt des Serotonins im Urin gemessen wurde, ist ein Biomarker für das Karzinoid Syndrom. Abdominalschmerz und weitere Symptome eines Karzinoidsyndroms wie Übelkeit sind im Anwendungsgebiet bewertungsrelevant.</p>	<p>Der genannte Endpunkt 5-HIES ist ein Surrogatendpunkte und somit nicht per se patientenrelevant. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der mittels elektronischem Tagebuch erfassten Endpunkte Veränderung der Stuhlfrequenz, zwingender Stuhldrang, Abdominalschmerz, Übelkeit sowie (gastrointestinale) Symptome des Karzinoid-Syndroms für die Studie TELESTAR dargestellt. Darüber hinaus werden mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Symptome abgebildet.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analagon (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie TELESTAR vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zeigen in der Endpunktkategorie Morbidität in Bezug auf die Veränderung der Stuhlfrequenz einen statistisch signifikanten Vorteil für Telotristatethyl sowie eine Verbesserung in der Domäne „Diarrhö“ im EORTC QLQ-C30. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes bei der Veränderung der Stuhlfrequenz bleibt jedoch unklar. In der Endpunktkategorie Morbidität steht dem eine Verschlechterung in der Domäne „Schlaflosigkeit“ gegenüber. Auch in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ ein Nachteil für Telotristatethyl. Insgesamt ermöglichen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse und der nicht möglichen Abwägung von positiven und negativen Effekten von Telotristatethyl keine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dies nicht zulässt.
Seite 27 Zeile 25-31  Seite 27 Zeile 32-39	<p>Anmerkung: Eine Schulung für das elektronische Tagebuch fand statt, Erinnerungen wurden ausgesprochen und Einträge konnten nachgeholt werden. Siehe Studienprotokoll und Begleitdokumente.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Operationalisierung</b> Eine Schulung für das elektronische Tagebuch fand statt, Erinnerungen wurden ausgesprochen und Einträge konnten nachgeholt werden.</p> <p>Anmerkung: Die Reduktion der Stuhlgänge um mindestens 30% während mindestens 50% der Zeit ist ein durable response und fest etabliert in Studien zu gastrointestinalen Symptomen. Diese Definition wurde von der FDA vor Beginn der Studie als Endpunkt vorgeschlagen Und nachfolgend von der EMA akzeptiert. Ein durable response als eine Linderung der Symptome um mindestens 30% während mindestens 50% der Untersuchungszeit wird als klinisch bedeutsam betrachtet. [4,5]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,06) und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Verumarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,49). Die Differenz der Mediane zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag (95%-KI [-1,256; -0,280], p&lt;0,001) und ist statistisch signifikant zugunsten von Telotristatethyl gegenüber Placebo. Auch wenn die Stuhlfrequenz ein patientenrelevanter Endpunkt ist, kann die klinische Relevanz des Ausmaßes des gezeigten Unterschiedes der Veränderung im Vergleich zu Placebo von 0,8 Stuhlgängen pro Tag nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, ob ein solcher Gruppenunterschied zwischen den Studienarmen in der Veränderung der Stuhlfrequenz für den einzelnen Patienten eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt. Zusätzlich wird die Beurteilung dieses Effekts in der vorgelegten Studie durch folgende methodische Aspekte erschwert: Die moderate mittlere Stuhlfrequenz bei Baseline, die höhere mittlere Stuhlfrequenz im Verumarm bei Baseline im Vergleich zum</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt Veränderung der Stuhlfrequenz wird als valide zur Darstellung der Morbidität der Diarrhö eingeschätzt.</p> <p>Die Herleitung der Responsekriterien, eine Veränderung von mindestens 30 % der Stuhlfrequenz bzw. mind. 1,5 Stuhlgänge für mindestens 50% der Zeit ein durable response und damit klinisch bedeutsam.</p>	<p>Kontrollarm sowie die häufigere Einnahme von Darmtherapeutika/ Antidiarrhoika im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm.</p> <p>Eine Responderanalyse im Sinne eines Unterschreitens der pathologischen Frequenz von 4 Stuhlgängen pro Tag wäre wünschenswert gewesen, um eine Aussage treffen können, wie viele Patienten insofern von der Therapie profitieren, dass keine Diarrhoe mehr vorliegt.</p> <p>Ergänzend wird auch die Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche innerhalb und zwischen den Studienarmen dargestellt. Die Differenz zwischen den Veränderungen der Stuhlfrequenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ab Woche 3 (mit Ausnahme zu Woche 7 und Woche 12) statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt (ab Woche 3) 0,57 bis 0,95 Stuhlgänge pro Tag und ist zu keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich nicht beurteilen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen vorgelegt, wobei eine Response als „≥ 30% Reduktion der Stuhlgänge/ Tag für ≥ 50% der doppelblinden Studienphase“ bzw. als „Reduktion der Stuhlfrequenz um ≥ 1,5 Stuhlgänge/Tag im</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vergleich zu Baseline“ definiert war. Diese Responderanalyse können nicht berücksichtigt werden, da die klinische Relevanz dieser Schwelle nicht begründet wurde und unklar bleibt.</p> <p>Insgesamt kann die klinische Relevanz der in der Studie gezeigten Veränderung der Stuhlgänge pro Tag nicht abschließend beurteilt werden.</p>

## Literaturverzeichnis

1. [Ardill JE](#)<sup>1</sup>, [Armstrong L](#)<sup>2</sup>, [Smye M](#)<sup>3</sup>, [Doherty R](#)<sup>3</sup>, [McCance DR](#)<sup>4</sup>, [Johnston BT](#)<sup>4</sup>. Neuroendocrine tumours of the small bowel: interpretation of raised circulating chromogranin A, urinary 5 hydroxy indole acetic acid and circulating neurokinin A. [QJM](#). 2016 Feb;109(2):111-5. doi: 10.1093/qjmed/hcv095. Epub 2015 May 15.
2. Dobson R, Burgess MI, Banks M, Pritchard DM, Vora J, Valle JW, Wong C, Chadwick C, George K, Keevil B, Adaway J, Ardill JE, Anthoney A, Hofmann U, Poston GJ, Cuthbertson DJ. [The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study](#). PLoS One. 2013 Sep 12;8(9):e73679. doi: 10.1371/journal.pone.0073679. eCollection 2013.
3. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randevara HS, Kaltsas G, Grossman A. [Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours](#). Endocr Relat Cancer. 2016 Sep;23(9):R423-36. doi: 10.1530/ERC-16-0200. Epub 2016 Jul 26. Review.
4. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. [Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome](#). Gastroenterology. 2016 Dec;151(6):1113-1121. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003. Epub 2016 Aug 13.
5. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. [A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation](#). Am J Gastroenterol. 2012 Nov;107(11):1714-24; quiz p.1725.

#### 5.4 Stellungnahme: Dr. med. Ulrich-Frank Pape

Datum	01. Februar 2018
Stellungnahme zu	Telotristatethyl
Stellungnahme von	Dr. med. Ulrich-Frank Pape Leitender Oberarzt Med. Klinik f. Hepatologie und Gastroenterologie Charité Campus Mitte und Virchow Klinikum Charité Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin E-mail: ulrich-frank.pape@charite.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Ulrich-Frank Pape

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Ulrich-Frank Pape

<p>Seite 69 Tabelle 30, Zeile</p>	<p>„Unklare klinische Relevanz <i>Stuhlfrequenz in Stuhlgänge pro Tag</i>“ sowie „Klinisch relevante Veränderungen zeigten sich im Symptomitem „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 für die Mehrheit der Patienten, die mit der Studienmedikation behandelt wurden. Im Vergleich zum Placebo-Arm war der Unterschied zwar statistisch, aber nicht klinisch relevant.“</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung: Eine Beurteilung einer Veränderung der Stuhlfrequenz ist für die Patienten in der klinischen Praxis von außerordentlicher klinischer Relevanz, da diese Patienten (insbesondere die Studienpopulation der TELESTAR-Studie, die der Patientenpopulation mit Zulassung entspricht) ja bereits eine bzw. i.d.R. mehrere antidiarrhoische Therapien (Somatostatinanaloge SSA, Loperamid ggf. weitere) erhalten haben und dennoch eine erhöhte Stuhlfrequenz von durchschnittlich 5,2 bis 6,1 Stuhlgängen pro Tag (alle mehr als 4, da Einschlusskriterium) hatten. Dies entspricht bei einer aktiven Tagesgestaltung einer Stuhlgangsunterbrechung ca. alle Stunden zumal die verminderte Konsistenz und eine häufig erhöhte „chemische“ Aggressivität des Stuhlgangs mit konsekutiver Haut- und Schleimhautreizung im Analkanal sowie perianal das Stuhlgangsereignis erheblich verlängern und komplizieren. Dafür gibt es aufgrund der „Besonderheit“ des Themas und der höchste speziellen klinischen Situation keine wissenschaftlich veröffentlichten Daten. Es ist v.a. die unzureichende therapeutische Kontrolle mit den genannten Standardmedikamenten in dieser Situation zu berücksichtigen, die bei diesen Patienten dann zu einer erneuten Steigerung der Stuhlfrequenz und Verminderung der Stuhlkonsistenz wie oben dargestellt führt. Diese ohnehin durch die</p>	<p>Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,06) und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Verumarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,49). Die Differenz der Mediane zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag (95%-KI [-1,256; -0,280], <math>p &lt; 0,001</math>) und ist statistisch signifikant zugunsten von Telotristatethyl gegenüber Placebo. Auch wenn die Stuhlfrequenz ein patientenrelevanter Endpunkt ist, kann die klinische Relevanz des Ausmaßes des gezeigten Unterschiedes der Veränderung im Vergleich zu Placebo von 0,8 Stuhlgängen pro Tag nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, ob ein solcher Gruppenunterschied zwischen den Studienarmen in der Veränderung der Stuhlfrequenz für den einzelnen Patienten eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt. Zusätzlich wird die Beurteilung dieses Effekts in der vorgelegten Studie durch folgende methodische Aspekte erschwert: Die moderate mittlere Stuhlfrequenz bei Baseline, die höhere mittlere</p>

Stellungnehmer: Dr. Ulrich-Frank Pape

<p>Seite 69 Tabelle 30, Zeile</p>	<p>„Unklare klinische Relevanz <i>Stuhlfrequenz in Stuhlgänge pro Tag</i>“ sowie „Klinisch relevante Veränderungen zeigten sich im Symptomitem „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 für die Mehrheit der Patienten, die mit der Studienmedikation behandelt wurden. Im Vergleich zum Placebo-Arm war der Unterschied zwar statistisch, aber nicht klinisch relevant.“</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>zugrundliegende (seltene) Krebserkrankung schwer betroffenen Patienten haben dann eine erneute Verschlechterung erfahren, die häufig auch durch zusätzliche antiproliferative Maßnahmen nicht ausreichend zu kontrollieren ist. Jedwede Reduktion der Stuhlgangsfrequenz ist für diese Betroffenen von klinischer Relevanz.</p> <p>Diese klinische Relevanz wird auch durch die Nennung von Telotristatethyl in den Leitlinien der Europäischen Neuroendokrinen Tumor Fachgesellschaft ENETS [1] belegt, da hier und von dem genannten Expertengremium ein erheblicher medizinischer Bedarf („medical need“) für eine seltene Komplikation (nämlich unzureichende Symptomenkontrolle unter SSA-Therapie) einer seltenen Erkrankung (Orphanet-Kennung ORPHA: 100093) gesehen wurde. Dies umso mehr als ein alternativer Ansatz in dieser Situation, der aber aufgrund der geringeren Evidenz, höheren Toxizität und fehlenden Zulassung in der Indikation [2] auch in der Leitlinie für diese therapeutisch für die Patienten oft „verzweifelte“ Situation ebenfalls genannt wird.</p> <p>Die sicherlich optimierbare Situation hinsichtlich der Datenlage des „therapierefraktären Karzinoidsyndroms“, die ja auch im Dossier, Seite 8, letzter Absatz, beschrieben wird, ist aus Sicht des Stellungnehmenden kein ausreichendes Argument, um „unklare klinische Relevanz“ zu attestieren. Insbesondere da auch eine statistische Verbesserung belegbar ist und somit eine „zufällige“</p>	<p>Stuhlfrequenz im Verumarm bei Baseline im Vergleich zum Kontrollarm sowie die häufigere Einnahme von Darmtherapeutika/ Antidiarrhoika im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm.</p> <p>Eine Responderanalyse im Sinne eines Unterschreitens der pathologischen Frequenz von 4 Stuhlgängen pro Tag wäre wünschenswert gewesen, um eine Aussage treffen können, wie viele Patienten insofern von der Therapie profitieren, dass keine Diarrhoe mehr vorliegt.</p> <p>Ergänzend wird auch die Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche innerhalb und zwischen den Studienarmen dargestellt. Die Differenz zwischen den Veränderungen der Stuhlfrequenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ab Woche 3 (mit Ausnahme zu Woche 7 und Woche 12) statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt (ab Woche 3) 0,57 bis 0,95 Stuhlgänge pro Tag und ist zu keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich nicht beurteilen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen vorgelegt, wobei eine Response als „≥ 30% Reduktion der Stuhlgänge/ Tag für ≥ 50% der doppelblinden Studienphase“ bzw.</p>

Stellungnehmer: Dr. Ulrich-Frank Pape

<p>Seite 69 Tabelle 30, Zeile</p>	<p>„Unklare klinische Relevanz <i>Stuhlfrequenz in Stuhlgänge pro Tag</i>“ sowie „Klinisch relevante Veränderungen zeigten sich im Symptomitem „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 für die Mehrheit der Patienten, die mit der Studienmedikation behandelt wurden. Im Vergleich zum Placebo-Arm war der Unterschied zwar statistisch, aber nicht klinisch relevant.“</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Verbesserung nahezu ausgeschlossen erscheint. Vorgeschlagene Änderung: Das Adjektiv „unklar“ streichen.</p>	<p>als „Reduktion der Stuhlfrequenz um <math>\geq 1,5</math> Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu Baseline“ definiert war. Diese Responderanalyse können nicht berücksichtigt werden, da die klinische Relevanz dieser Schwelle nicht begründet wurde und unklar bleibt.  Insgesamt kann die klinische Relevanz der in der Studie gezeigten Veränderung der Stuhlgänge pro Tag nicht abschließend beurteilt werden.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
2. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, Mohideen P, de Herder WW, Arnold R, Hu K, Zhang Y, Hughes G, Anthony L, Wiedenmann B. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2012 Sep 14;19(5):657-66.

### 5.5 Stellungnahme: Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.

Datum	04.02.2017
Stellungnahme zu	Telotristatethyl
Stellungnahme von	Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>ich wende mich an Sie als Vorsitzende des Netzwerks Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V., einer Patientenorganisation mit Sitz in Deutschland.</p> <p>Leider ist es den Vertretern des Netzwerks Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. nicht möglich, an der mündlichen Anhörung zu diesem Thema am 19.02.2018 teilzunehmen. Deshalb wählen wir den Weg der schriftlichen Stellungnahme. Wir bitten, diese Stellungnahme zu berücksichtigen und in Ihre Bewertung einzubeziehen.</p> <p>Die oberste Zielsetzung unserer Organisation ist die Verbesserung der medizinischen Situation der Patienten mit Neuroendokrinen Neoplasien. Zur Erreichung dieses Zieles stehen wir in engem Austausch mit einer Reihe von medizinischen Experten und haben den globalen Zusammenschluss von NET-Patienten-Organisationen INCA (International Neuroendocrine Cancer Alliance) mitbegründet.</p> <p>Unsere Organisation zählt aktuell 1200 Mitglieder aus dem gesamten deutschsprachigen Raum, fast alle von ihnen sind an einer Neuroendokrinen Neoplasie erkrankt. Im Jahresverlauf haben wir zusätzlich ein Vielfaches an direkten persönlichen Kontakten mit Betroffenen, die sich bei uns Rat und Information holen zu den diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie TELESTAR vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zeigen in der Endpunktkategorie Morbidität in Bezug auf die Veränderung der Stuhlfrequenz einen statistisch signifikanten Vorteil für Telotristatethyl sowie eine Verbesserung in der Domäne „Diarrhö“ im EORTC QLQ-C30. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes bei der Veränderung der Stuhlfrequenz bleibt jedoch unklar. In der Endpunktkategorie Morbidität steht dem eine Verschlechterung in der Domäne „Schlaflosigkeit“ gegenüber. Auch in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ ein Nachteil für Telotristatethyl. Insgesamt ermöglichen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse und der nicht möglichen Abwägung von positiven und negativen Effekten von Telotristatethyl keine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für ihre neuroendokrine Erkrankungssituation. Die folgenden Ausführungen basieren auf den Berichten der Patienten und auf deren oft verzweifelten Hilferufen.</p> <p>Ein erheblicher Prozentsatz der NET-Patienten leidet an einem Karzinoid-Syndrom, verursacht durch eine tumorbedingte Serotonin-Überexpression. Das Karzinoid-Syndrom ist ein schwerer Symptomkomplex, der die Patienten einerseits körperlich sehr strapaziert. Wesentliche Symptome, die bei einer Vielzahl dieser Patienten vorkommen, sind eine Flush-Symptomatik mit zum Teil massiven Blutdruckkrisen, bei einem Teil der Patienten auch das Hedinger-Syndrom (sog. „Karzinoid-Herz“) und besonders häufig Verdauungsproblematiken und Darmstörungen. Häufige bis sehr häufige Stuhlfrequenzen (bei manchen Patienten sogar stündlich!), oftmals in Form von akut einsetzenden, übelriechenden, flüssigen Durchfällen, verbunden mit krampfartigen Schmerzen sowie Brennen und chronische Entzündungen des Darmausgangs sind fester Bestandteil des täglichen Lebens und bedingen einen hohen Leidensdruck. Folgen dieser Durchfallsymptomatik sind u. a. Gewichtsverlust und Abmagerung sowie Mangelerscheinungen. Es versteht sich fast von selbst, dass diese Patienten in der Folge dieser Symptomatik auch psychisch leiden. Zumal die Wahrnehmung und Pflege gesellschaftlicher Kontakte durch diese Situation oftmals nahezu unmöglich geworden sind. Wer 10 oder gar 20 akut einsetzende Durchfälle pro Tag hat, kann das Haus nicht mehr verlassen, nicht mehr zum Einkaufen gehen und nicht mehr am gesellschaftlichen Leben teilhaben. Selbst der Besuch</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beim Arzt oder gar in einem oft mehrere hundert Kilometer entfernten NET-Zentrum ist für eine beachtliche Zahl dieser Patienten nicht möglich. (So war es auch für eine Vielzahl von Betroffenen wegen der Entfernung zu den Studienzentren gänzlich unmöglich, an den klinischen Studien zu Telotristat teilzunehmen).</p> <p>Fast alle dieser Patienten erhalten (soweit für sie verträglich) zur Linderung dieser Symptomatik Somatostatin-Analoga. Bei einem Teil von ihnen reduziert sich durch diese Therapie die Symptomatik auf ein erträgliches Maß. Doch bei Weitem nicht bei allen ist die Behandlung hinreichend wirksam. Diese leiden noch erheblich unter ihrem Karzinoid-Syndrom. Hinzu kommt: Karzinoid-Patienten müssen bei vergleichsweise langer Überlebenszeit über lange Zeit, oftmals viele Jahre, leiden.</p> <p>Mir ist die Substanz Telotristatethyl bereits in der Phase II Studie begegnet. Schon damals ließen mich die Ergebnisse Hoffnung schöpfen für die an Serotonin-bedingtem Karzinoid-Syndrom leidenden Patienten. Und die Ergebnisse der TELESTAR und der TELECAST Studie bestätigten die Wirksamkeit des Medikaments insbesondere hinsichtlich der Reduzierung der Stuhlfrequenzen. Entsprechend erfolgte auch die Zulassung durch die EMA. Diejenigen Patienten, die an den Studien teilnahmen, berichteten mir ausnahmslos von der guten Wirksamkeit und guten Verträglichkeit der Substanz.</p> <p>Für die an ausgeprägtem bzw. refraktärem Karzinoid-Syndrom leidenden NET-Patienten ist eine positive Nutzenbewertung der</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Substanz Telotristatethyl durch den G-BA ein wahrer Hoffnungsschimmer und Rettungsanker. Für diese Patienten geht es um die Linderung von Krankheitssymptomen, die ihr Befinden und ihre Lebensqualität in ganz erheblichem Maß beeinträchtigen, für sie geht es also darum, wieder ein einigermaßen lebenswertes Leben mit ihrer Krebserkrankung führen zu können.</p> <p>Für weitere Fragen stehe ich gerne zur Verfügung.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p> <p>Katharina Mellar 1. Vorsitzende Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.6 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Datum	<< 01.02.2018>>
Stellungnahme zu	<< Telotristatethyl>>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Einschätzung des GBA, dass 5-HIES, welches als Abbauprodukt des Serotonins im Urin gemessen wird, nur ein Metabolit und kein etablierter Biomarker oder etabliertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte ist möchten wir widersprechen.</p> <p>Die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) ist das Abbauprodukt von Serotonin, welches von vielen neuroendokrinen Tumoren vor allem des Dünndarms sezerniert wird und maßgeblich an der Entstehung des klinischen Krankheitsbildes des Karzinoid-Syndroms mit wässrigen Diarrhoen und Flushing und einer desmoplastischen Reaktion des Bindegewebes beteiligt ist. Die Bestimmung von 5-HIES im 24Stunden Sammelurin ist neben CgA der wichtigste Laborparameter für den Nachweis und die Verlaufskontrolle eines fortgeschrittenen hormonaktiven NET des Dünndarms. 5HIES ist der wichtigste verfügbare Tumormarker bei Patienten mit Carcinoid-Syndrom auch wenn keine sehr enge Korrelation zwischen der Höhe der 5-HIES-Spiegel und dem Schweregrad der Symptome besteht, was wahrscheinlich auf eine fluktuierende Serotoninsekretion durch den Tumor und zusätzliche Mediatoren des Karzinoid-Syndroms zurückzuführen ist. In den meisten Studien ist bei insgesamt heterogener Datenlage eine erhöhte 5-HIES-</p>	<p>Der genannte Endpunkt 5-HIES ist ein Surrogatendpunkte und somit nicht per se patientenrelevant. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausscheidung im Urin mit einer schlechteren Prognose assoziiert (1-5).</p> <p>Trotz aller Einschränkungen stellt die Ausscheidung von 5-HIES im Sammelurin den wichtigsten und klinisch am besten etablierten Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt des Karzinoid-Syndroms und der damit verbundenen Durchfälle dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zu 5-HIES werden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Wie vom GBA zu Recht bemerkt existiert kein etablierter oder angemessen validierter Schwellenwert zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung der Stuhlfrequenz. Zweifellos sind Patienten aber durch eine hohe Stuhlfrequenz, insb. auch nachts, deutlich eingeschränkt. Daher muss die Beurteilung der klinischen Relevanz in Ergänzung zu der (gegebenen) statistischen Signifikanz und der im Mittel scheinbar nur geringen Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz auch auf Basis von Meinungen von Experten erfolgen, welche Expertise und Erfahrung mit der Behandlung dieser seltenen Erkrankungen haben. Zudem muss der behandelnde Arzt mit dem Patienten unter Berücksichtigung des Gesamtkontexts der Erkrankungssituation individuell z.B. die Verfügbarkeit und Anwendbarkeit therapeutischer Alternativen (z.B.</p>	<p><i>Veränderung der Stuhlfrequenz</i></p> <p>Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,06) und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Verumarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,49). Die Differenz der Mediane zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag (95%-KI [-1,256; -0,280], p&lt;0,001) und ist statistisch signifikant zugunsten von Telotristatethyl gegenüber Placebo. Auch wenn die Stuhlfrequenz ein patientenrelevanter Endpunkt ist, kann die klinische Relevanz des Ausmaßes des gezeigten Unterschiedes der Veränderung im</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sog Ablationen, palliative Operationen) evaluieren.</p> <p>In einzelnen Fällen ist hier das Medikament ohne Zweifel alternativlos. Dies bildet sich als Mittelwert von Parametern in kleinen Studien nicht ab. Große Fallzahlen sind bei sehr seltenen Erkrankungen naturgemäß nicht zu generieren.</p> <p>Pat. haben u.U. einen erheblichen Leidensdruck, den man im Einzelfall bessern könnte. Aus unserer Sicht kann man diesen Patienten eine verfügbare und wirksame Therapie nicht vorenthalten. Zu bedenken aus unserer Sicht ist zudem, dass aufgrund des oft langjährigen Verlaufs des Karzinoidsyndroms eine Therapieoption notwendig ist, die bisher keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen aufweist. Auch diese Eigenschaft erfüllt aus unserer Sicht Telotristat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ein geringer Zusatznutzen sollte bescheinigt werden</p>	<p>Vergleich zu Placebo von 0,8 Stuhlgängen pro Tag nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, ob ein solcher Gruppenunterschied zwischen den Studienarmen in der Veränderung der Stuhlfrequenz für den einzelnen Patienten eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt. Zusätzlich wird die Beurteilung dieses Effekts in der vorgelegten Studie durch folgende methodische Aspekte erschwert: Die moderate mittlere Stuhlfrequenz bei Baseline, die höhere mittlere Stuhlfrequenz im Verumarm bei Baseline im Vergleich zum Kontrollarm sowie die häufigere Einnahme von Darmtherapeutika/ Antidiarrhoika im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm.</p> <p>Eine Responderanalyse im Sinne eines Unterschreitens der pathologischen Frequenz von 4 Stuhlgängen pro Tag wäre wünschenswert gewesen, um eine Aussage treffen können, wie viele Patienten insofern von der Therapie profitieren, dass keine Diarrhoe mehr vorliegt.</p> <p>Ergänzend wird auch die Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche innerhalb und zwischen den Studienarmen dargestellt. Die Differenz zwischen den Veränderungen der Stuhlfrequenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ab Woche 3 (mit Ausnahme zu Woche 7 und</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Woche 12) statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt (ab Woche 3) 0,57 bis 0,95 Stuhlgänge pro Tag und ist zu keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich nicht beurteilen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen vorgelegt, wobei eine Response als „≥ 30% Reduktion der Stuhlgänge/ Tag für ≥ 50% der doppelblinden Studienphase“ bzw. als „Reduktion der Stuhlfrequenz um ≥ 1,5 Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu Baseline“ definiert war. Diese Responderanalyse können nicht berücksichtigt werden, da die klinische Relevanz dieser Schwelle nicht begründet wurde und unklar bleibt.</p> <p>Insgesamt kann die klinische Relevanz der in der Studie gezeigten Veränderung der Stuhlgänge pro Tag nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>[...]</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nebenwirkungen aus der Studie TELESTAR vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zeigen in der Endpunktkategorie Morbidität in Bezug auf die Veränderung der Stuhlfrequenz einen statistisch signifikanten Vorteil für Telotristatethyl sowie eine Verbesserung in der Domäne „Diarrhö“ im EORTC QLQ-C30. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes bei der Veränderung der Stuhlfrequenz bleibt jedoch unklar. In der Endpunktkategorie Morbidität steht dem eine Verschlechterung in der Domäne „Schlaflosigkeit“ gegenüber. Auch in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ ein Nachteil für Telotristatethyl. Insgesamt ermöglichen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse und der nicht möglichen Abwägung von positiven und negativen Effekten von Telotristatethyl keine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Formica, V., A. Wotherspoon, D. Cunningham, A. R. Norman, B. Sirohi, J. Oates and G. Chong (2007). "The prognostic role of WHO classification, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and liver function tests in metastatic neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract." British Journal of Cancer **96**(8): 1178-1182.
2. Oberg, K., A. Couvelard, G. Delle Fave, D. Gross, A. Grossman, R. T. Jensen, U. F. Pape, A. Perren, G. Rindi, P. Ruszniewski, J. Y. Scoazec, S. Welin, B. Wiedenmann and D. Ferone (2017). "ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers." Neuroendocrinology.
3. Turner, G. B., B. T. Johnston, D. R. McCance, A. McGinty, R. G. P. Watson, C. C. Patterson and J. E. S. Ardiil (2006). "Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours." Gut **55**(11): 1586-1591.
4. van der Horst-Schrivers, A. N. A., W. J. Post, I. P. Kema, T. P. Links, P. H. B. Willemse, A. N. M. Wymenga and E. G. E. de Vries (2007). "Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours." European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990) **43**(18): 2651-2657.
5. Zandee, W. T., K. Kamp, R. C. S. van Adrichem, R. A. Feelders and W. W. de Herder (2016). "Limited value for urinary 5-HIAA excretion as prognostic marker in gastrointestinal neuroendocrine tumours." European Journal of Endocrinology **175**(5): 361-366.

### 5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2018
Stellungnahme zu	Telotristatethyl (Xermelo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Januar 2018 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Telotristatethyl (Xermelo®) von Ipsen Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Telotristatethyl wird angewendet zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie. Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der randomisierten Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien TELESTAR und TELECAST durchgeführt. Die Studie TELECAST wurde allerdings nur zur Bewertung der Sicherheitsendpunkte herangezogen, da nach Angaben des G-BA die Studienpopulation nicht der Zulassungspopulation entsprach.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung sieht der G-BA positive Effekte bei der Stuhlfrequenz und bei der Symptomatik (Diarrhö). Negative Effekte werden bei Symptomatik (Schlaflosigkeit) und bei der Lebensqualität (krankheitsbedingte Sorgen) gesehen.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Argumentation zum Ausschluss der Endpunkte nicht sinnvoll interpretierbar und nicht sachgerecht</b></p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung <b>Teile der verfügbaren Zulassungsevidenz ausgeschlossen</b> hat.</p> <p>So hat die G-BA-Geschäftsstelle die Morbiditätsendpunkte „Flush-Episoden“, „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ und „5-HIES (Urin)“ aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da sie als nicht patientenrelevant eingestuft wird.</p> <p>Als Erklärung führt der G-BA aus, dass die Endpunkte „Flush-Episoden“ und „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ nur dann patientenrelevant sein könnten, wenn das Anwendungsgebiet des Arzneimittels sich auf die Therapie der Karzinoid-Syndroms beziehen würde. „5-HIES (Urin)“ sei kein etabliertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>Die Argumentation des G-BA ist nach Auffassung des vfa <b>nicht nachvollziehbar</b> und der <b>Ausschluss der Endpunkte</b> damit <b>nicht sachgerecht</b>.</p> <p>Die Aussage, das ein Morbiditätsendpunkt nur dann von Relevanz sei, wenn das Anwendungsgebiet des Arzneimittels sich explizit auf die Behandlung einer solchen Symptomatik</p>	<p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der mittels elektronischem Tagebuch erfassten Endpunkte Veränderung der Stuhlfrequenz, zwingender Stuhldrang, Abdominalschmerz, Übelkeit sowie (gastrointestinale) Symptome des Karzinoid-Syndroms für die Studie TELESTAR dargestellt. Darüber hinaus werden mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Symptome abgebildet.</p> <p>[...]</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogon (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie TELESTAR vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zeigen in der Endpunktkategorie Morbidität in Bezug auf die Veränderung der Stuhlfrequenz einen statistisch signifikanten Vorteil für Telotristatethyl sowie eine Verbesserung in der Domäne „Diarrhö“ im EORTC QLQ-C30. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes bei der Veränderung der Stuhlfrequenz bleibt jedoch unklar. In der Endpunktkategorie Morbidität steht dem eine Verschlechterung in der Domäne „Schlaflosigkeit“ gegenüber. Auch in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ ein Nachteil für Telotristatethyl. Insgesamt ermöglichen die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bezieht, ist <b>nicht sinnvoll interpretierbar</b>. Der gleichen Logik folgend, würden jegliche Endpunkte aller Endpunktkategorien keine Patientenrelevanz mehr darstellen, sofern sich das Anwendungsgebiet nicht explizit auf die Behandlung ebendieser Krankheitsaspekte oder Begleiterscheinungen bezieht.</p> <p>Zudem ist anzumerken, dass alle vom G-BA ausgeschlossenen Endpunkte explizit als sekundäre oder weitere Endpunkte im Rahmen der Zulassung untersucht wurden und damit augenscheinlich von Relevanz im Anwendungsgebiet sind.</p> <p>Generell ist zudem anzumerken, dass der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der praktizierte <b>Ausschluss der Endpunkte damit weder nachvollziehbar noch sachgerecht</b>.</p> <p>Die von der Geschäftsstelle ausgeschlossenen Endpunkte sollten daher unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation in der Nutzenbewertung berücksichtigt und herangezogen werden.</p>	<p>vorliegenden Ergebnisse aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse und der nicht möglichen Abwägung von positiven und negativen Effekten von Telotristatethyl keine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.8 Stellungnahme: DGHO, DGVS

Datum	5. Februar 2018
Stellungnahme zu	Telotristat
Stellungnahme von	DGHO, DGVS

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur symptomatischen Therapie der Diarrhoe bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom. Telotristatethyl (Xermelo®) ist ein Tryptophanhydroxilaseinhibitor. Es ist zugelassen in Kombination mit Somatostatin-Analoga zur Therapie der Karzinoid-induzierten Diarrhoe bei Patienten, deren Symptomatik durch Somatostatin-Analoga allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status selbst den Bericht erstellt. Er konstatiert positive Effekte bei Parametern der klinischen Symptomatik, negative Effekte bei Nebenwirkungen und Parametern der Lebensqualität. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Telotristatethyl</b></p> <table border="1" data-bbox="152 959 1397 1142"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Karzinoid-Syndrom</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Telotristat Ethyl ist ein peripherer Serotoninsynthesehemmer, der in 2 multizentrischen Phase II-Studien und 2 internationalen multizentrischen Phase III Studien eine Wirksamkeit bei Patienten</li> </ul>	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Karzinoid-Syndrom	-	beträchtlich	-	-	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
Karzinoid-Syndrom	-	beträchtlich	-	-	-												

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit unter Somatostatinanaloga (SSA) refraktärem Karzinoid-Syndrom gezeigt hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Wirksamkeit bestand in einer statistisch signifikanten Senkung der Stuhlfrequenz (Median 0,8 Stühle) und des Markerhormons 5HIES in den randomisierten Studien. Bzgl. Flush-Symptomatik wurde kein signifikanter Effekt im Vergleich zu Placebo erzielt.</li> <li>Einzelne Patienten profitierten spürbar in ihrer Lebensqualität.</li> <li>Telotristatethyl ist gut verträglich. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren in den Verum-Armen seltener als im Placebo-Arm. In der Telestar-Studie haben 87% der Studienpatienten die Behandlung nach den 12 Wochen fortgesetzt, in der TELECAST-Studie 88%.</li> </ul> <p>Telotristatethyl ist das erste Arzneimittel, das in randomisierten Studie bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom und ungenügendem Ansprechen auf Somatostatin-Analoga zu einer signifikanten Reduktion der belastenden Diarrhoe führt.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Neuroendokrine Tumore (NET) sind ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Sie können in unterschiedlichen anatomischen Regionen auftreten. Früher wurden neuroendokrine Tumore als sehr selten angesehen. In den letzten Jahrzehnten ist das Bewusstsein für die klinische Symptomatik und für die pathohistologischen Charakteristika gewachsen, so dass NET zunehmend diagnostiziert werden.</p> <p>Im frühen Krankheitsstadium ist der Therapieanspruch kurativ, Therapie der Wahl ist die Operation. Etwa 20% der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren entwickeln ein Karzinoid-Syndrom mit schwerer Diarrhoe, Flush-Symptomatik, abdominellen Schmerzen und als Spätkomplikation eine Dysfunktion der Herzklappen mit Rechtsherzinsuffizienz.</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Diarrhoe gehört zu den am stärksten belastenden Symptomen des Karzinoid-Syndroms. Sie hat</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>sowohl Auswirkungen auf das körperliche Wohlbefinden als auch auf psychosoziale Funktionen. Eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie spielt Serotonin. Serotonin wird zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES, engl. 5-HIAA) metabolisiert. 5-HIES wird im Urin ausgeschieden und ist ein geeigneter Marker zur Überwachung des Verlaufs eines Karzinoid-Syndroms. Hohe Serotonin-Spiegel, gemessen durch 5-HIES-Spiegel im Urin, korrelieren mit schwerem Karzinoid-Syndrom, Herzinsuffizienz und ungünstiger Prognose.</p> <p>Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinoid-Syndrom ist die Gabe von Somatostatin Analoga [1, 2]. Sie wurde Mitte der 80er Jahre eingeführt. Diese stehen in kurz- und in langwirksamer Form als Arzneimittel zur Verfügung. Somatostatin Analoga binden an die Somatostatin-Rezeptoren, vor allem Subtyp 2. In der ersten Studie mit kurz wirksamem Somatostatin, 3mal täglich injiziert, sprachen 88% der Patienten an. Später hat sich eine langwirksame Form von Octreotid durchgesetzt, sie muss 1mal monatlich appliziert werden [3]. Weitere wirksame Formen sind Lanreotid und Pasireotid, letzteres ist in dieser Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Etwa 20% der Patienten sprechen primär nicht auf Somatostatin-Analoga an. Bei anderen kann im Krankheitsverlauf, auch nach Jahren, eine Resistenz mit Wiederauftreten der Karzinoid-Symptomatik auftreten, oder diese sich im Rahmen eines Tumorprogresses erstmals oder erneut manifestieren.</p> <p><b>Tabelle 2: Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Symptomatik unter Therapie mit Somatostatin-Analoga</b></p> <table border="1" data-bbox="150 1158 1395 1367"> <thead> <tr> <th>Studie, Erstautor</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Stuhlfrequenz<sup>2</sup></th> <th>Ansprechen<sup>3</sup></th> <th>ÜL<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TELESTAR Kulke, 2017 [4]</td> <td>Stuhlfrequenz ≥ 4/Tag</td> <td>Placebo</td> <td>Telotristatethyl 250 mg</td> <td>90</td> <td>-0,81<sup>5</sup> p &lt; 0,001</td> <td>20 vs 44</td> <td>n. s.</td> </tr> </tbody> </table>	Studie, Erstautor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Stuhlfrequenz <sup>2</sup>	Ansprechen <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	TELESTAR Kulke, 2017 [4]	Stuhlfrequenz ≥ 4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 250 mg	90	-0,81 <sup>5</sup> p < 0,001	20 vs 44	n. s.	
Studie, Erstautor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Stuhlfrequenz <sup>2</sup>	Ansprechen <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>										
TELESTAR Kulke, 2017 [4]	Stuhlfrequenz ≥ 4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 250 mg	90	-0,81 <sup>5</sup> p < 0,001	20 vs 44	n. s.										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Dossier								
TELESTAR Kulke, 2017 [4] Dossier	Stuhlfrequenz ≥ 4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 500 mg	90	-0,69 <sup>5</sup> p < 0,001	20 vs 42		n. s.
TELECAST Pavel, 2018 [5] Dossier	Stuhlfrequenz <4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 250 mg	51	-0,45 <sup>5</sup>			n. s.
TELECAST Pavel, 2018 [5] Dossier	Stuhlfrequenz <4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 500 mg	51	0,60 <sup>5</sup>			n. s.

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Stuhlfrequenz – durchschnittliche Änderung über 12 Wochen, <sup>3</sup> Ansprechen – Reduktion der Stuhlfrequenz um ≥30% über ≥50% der Studiendauer, in %; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

Telotristatethyl wurde von der FDA im Februar 2017, von der EMA im Oktober 2017 zugelassen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Telotristatethyl</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Eine therapeutische Option bei Patienten mit zunehmender Diarrhoe unter Somatostatin-Analoga ist die Erhöhung der Dosis. Dieses Vorgehen ist individuell. Eine Standardtherapie bei Nicht-Ansprechen auf Somatostatin-Analoga gibt es nicht. Zugelassen ist Interferon-<math>\alpha</math>, das aber aufgrund der häufigen und belastenden Nebenwirkungen nur wenig eingesetzt wird. Angemessene Vergleichstherapie ist Placebo, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudien.</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind TELESTAR und TELECAST, zwei internationale, multizentrische randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien. Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5]. Als weitere Daten stehen die Ergebnisse von 2 Phase-II-Studien zur Verfügung [6, 7].</p>	<p>Die Nutzenbewertung von Telotristatethyl basiert auf der Studie TELESTAR (LX1606.301). Die pivotale Studie ist eine verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welche unter SSA-Therapie unzureichend kontrolliert sind. Relevant für die Nutzenbewertung ist die zulassungskonform eingesetzte orale Dosierung von Telotristat 250 mg dreimal täglich, sodass die zwei</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studienarme Placebo (n=45) und Telotristatethyl 250 mg tid (n=45) abgebildet werden. Es wurden Patienten mit histopathologisch und metastasiertem neuroendokrinen Tumoren sowie bestätigtem Karzinoid-Syndrom eingeschlossen, die mindestens 4 Stuhlgänge pro Tag aufwiesen und bereits mit SSA therapiert werden. Je nach Studienarm wurde als Add-On zur konstant dosierten SSA-Therapie Placebo oder Telotristatethyl verabreicht. Die eingeschlossenen Patienten konnten während der Studie Begleitmedikation erhalten. Es wurde im Studienverlauf ein Unterschied von mehr als 10%-Punkten zwischen den Studienarmen für Antidiarrhoika bzw. antiinflammatorische/ antiinfektive Darmtherapeutika und für Medikamente gegen säurebedingte Störungen berichtet, die jeweils häufiger von Patienten im Verum- als im Placeboarm eingenommen wurden.</p> <p>Die Studie TELECAST (LX1606.303) ist ebenfalls eine placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-RCT zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom. Die Studienpopulation der Studie TELECAST weicht von der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Zulassungs-population ab. In der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studie TELECAST wurden demnach Patienten berücksichtigt, die nicht therapierefraktär sind, sowie keine SSA-Therapie aufweisen und Patienten, die aufgrund der Stuhlfrequenz keine Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö (&lt; 4 Stuhlgänge pro Tag) aufweisen. Aufgrund dieser Abweichungen können die Ergebnisse der Studie TELECAST nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Beide Studien umfassen nach einer initialen 4-wöchigen Screeningphase eine doppelblinde Behandlungsphase von 12 Wochen, gefolgt von einer offenen 36-wöchigen Extensionsphase. In beiden Extensionsphasen konnten alle Patienten Telotristatethyl erhalten. Da Telotristatethyl in dieser Studienphase jeweils nicht zulassungskonform dosiert wurde, werden der Nutzenbewertung die zu Woche 12 erhobenen Studienergebnisse zugrunde gelegt.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war nicht Endpunkt der Zulassungsstudien. In TELESTAR traten insgesamt 4, in TELECAST traten keine Todesfälle auf.</p>	<p><b>Mortalität</b></p> <p>In der Studie TELESTAR wurde die Gesamtmortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum erfasst. In der relevanten Teilpopulation unterschied sich die Gesamtmortalität nicht statistisch signifikant</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zwischen den beiden Behandlungsgruppen.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Diarrhoe</b></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war eine Senkung der Stuhlfrequenz, dieser Endpunkt wurde erreicht. Obwohl der Effekt auf die Stuhlfrequenz mit im median 0,8 Stühlen weniger als im Placeboarm numerisch gering ist, profitieren einzelne Patienten spürbar in ihrer Lebensqualität wie z.B. in Interviews im Rahmen der amerikanischen Phase II Studie dokumentiert wurde [8]. Aus der Sicht eines Patienten kann diese Verringerung der Stuhlfrequenz den Unterschied zu einem lebenswerten Leben ausmachen. Es kann z.B. den Unterschied zwischen Fähigkeit und Unfähigkeit zur Reisen oder Arbeiten ausmachen. Somit ist der Effekt zwar numerisch gering, aber kann für einen einzelnen Patienten von enormer Bedeutung sein.</p>	<p><b>Morbidität</b></p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der mittels elektronischem Tagebuch erfassten Endpunkte Veränderung der Stuhlfrequenz, zwingender Stuhldrang, Abdominalschmerz, Übelkeit sowie (gastrointestinale) Symptome des Karzinoid-Syndroms für die Studie TELESTAR dargestellt. Darüber hinaus werden mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Symptome abgebildet. Die Differenz der Mediane wurde mittels Hodges-Lehmann-Schätzern ermittelt.</p> <p><i>Veränderung der Stuhlfrequenz</i></p> <p>Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,06) und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Verumarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,49). Die Differenz der Mediane zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag (95%-KI [-1,256; -0,280], p&lt;0,001) und ist statistisch signifikant zugunsten von Telotristatethyl</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Ansprechrate</b></p> <p>Das Ansprechen war definiert als Reduktion der Stuhlfrequenz um <math>\geq 30\%</math> über <math>\geq 50\%</math> der Studiendauer. Diese wurde in 250mg-Studienarm bei 44% vs 20% der Patienten im Placebo-Arm erreicht.</p> <p>In den Telotristatethyl-Armen kam es zu einer signifikanten Senkung der</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5-HIES-Spiegel ( $p < 0,001$ ).	<p>gegenüber Placebo. Auch wenn die Stuhlfrequenz ein patientenrelevanter Endpunkt ist, kann die klinische Relevanz des Ausmaßes des gezeigten Unterschiedes der Veränderung im Vergleich zu Placebo von 0,8 Stuhlgängen pro Tag nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, ob ein solcher Gruppenunterschied zwischen den Studienarmen in der Veränderung der Stuhlfrequenz für den einzelnen Patienten eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt. Zusätzlich wird die Beurteilung dieses Effekts in der vorgelegten Studie durch folgende methodische Aspekte erschwert: Die moderate mittlere Stuhlfrequenz bei Baseline, die höhere mittlere Stuhlfrequenz im Verumarm bei Baseline im Vergleich zum Kontrollarm sowie die häufigere Einnahme von Darmtherapeutika/ Antidiarrhoika im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm.</p> <p>Eine Responderanalyse im Sinne eines Unterschreitens der pathologischen Frequenz von 4 Stuhlgängen pro Tag wäre wünschenswert gewesen, um eine Aussage treffen können, wie viele Patienten insofern von der Therapie profitieren, dass keine Diarrhoe mehr vorliegt.</p> <p>Ergänzend wird auch die Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Baseline und jeder Studienwoche innerhalb und zwischen den Studienarmen dargestellt. Die Differenz zwischen den Veränderungen der Stuhlfrequenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ab Woche 3 (mit Ausnahme zu Woche 7 und Woche 12) statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt (ab Woche 3) 0,57 bis 0,95 Stuhlgänge pro Tag und ist zu keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich nicht beurteilen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen vorgelegt, wobei eine Response als „≥ 30% Reduktion der Stuhlgänge/ Tag für ≥ 50% der doppelblinden Studienphase“ bzw. als „Reduktion der Stuhlfrequenz um ≥ 1,5 Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu Baseline“ definiert war. Diese Responderanalyse können nicht berücksichtigt werden, da die klinische Relevanz dieser Schwelle nicht begründet wurde und unklar bleibt.</p> <p>Insgesamt kann die klinische Relevanz der in der Studie gezeigten Veränderung der Stuhlgänge pro Tag nicht abschließend beurteilt werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>A4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren selten. Bei den schweren Nebenwirkungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und dem 250mg-Verum-Arm. Insgesamt traten unter Telotristatethyl häufiger asymptomatische Erhöhungen der Transaminasen und Übelkeit auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag in TELESTAR mit 4,4% im Verum-Arm niedriger als mit 15,6% im Placebo-Arm, TELECAST bei 8% im Verum- versus 3,8% im Placebo-Arm.</p> <p>In der TELESTAR-Studie haben 87% der Studienpatienten die Behandlung nach den 12 Wochen fortgesetzt, in der TELECAST-Studie 88% in der OLE. Dies spiegelt die gute Verträglichkeit des Medikamentes wieder.</p>	<p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p><i>UE, SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>Numerische Unterschiede in der Häufigkeit der schweren UE, SUE sowie der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studie führten, sind zwischen Placebo und Telotristatethyl in beiden Studien erkennbar. Aus der zusammenfassenden Darstellung der UE, SUE und der Abbrüche aufgrund von UE auf Basis der TELESTAR Studie lässt sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Placebo und Telotristatethyl ableiten.</p> <p>Am häufigsten wurden UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit den PT „Übelkeit“ und „Abdominalschmerz“ in beiden Studienarmen berichtet, gefolgt von der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“. Mit Ausnahme der SOC „Gefäßerkrankungen“, beliefen sich die Unterschiede zwischen den Studienarmen in keiner SOC und keinem PT auf mehr als 3 Patienten bzw. mehr als 10%-Punkte.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Lebensqualität</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GI.NET21 erhoben. Bei der Diarrhoe zeigte sich eine Verbesserung zugunsten von Telotristatethyl, bei Schlaflosigkeit und bei krankheitsbezogenen Sorgen eine Verschlechterung zuungunsten von Telotristatethyl. Insgesamt zeigten sich wenige Unterschiede zwischen den Verum- und den Placeboarm.</p>	<p><b>Lebensqualität</b></p> <p><i>Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GI.NET21</i></p> <p>Beim EORTC QLQ-GI.NET21 handelt es sich um ein validiertes krankheitsspezifisches Messinstrument für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, das in der Studie TELESTAR in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 eingesetzt wurde. Der EORTC QLQ-GI.NET21 erhebt mit 21 Fragen die Lebensqualität auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Auch die Rücklaufquote des EORTC QLQ-GI.NET21 belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.</p> <p>Für die EORTC QLQ-C30-Skalen bzw. Domänen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ und „Soziale Funktion“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In allen Behandlungsgruppen zeigten sich im Median Veränderungen von weniger als 10 Punkten, so dass diese Veränderungen bei mindestens der Hälfte der Patienten nicht</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>klinisch relevant war.</p> <p>Für die EORTC QLQ-GI.NET21-Skalen bzw. Domänen „Endokrine Symptomskala“, „Gastrointestinale Symptomskala“, „Behandlungsassoziierte Symptomskala“, „Soziale Funktion“, „Muskel-/Knochenschmerzen“, „Sexualfunktion“, „Information/Kommunikation“ und „Körperwahrnehmung“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Telotristatethyl in den medianen Veränderungen über die Behandlungsphase (mediane Differenz: 11,11 [0,00;16,67], p=0,013).</p>
	<p><b>5. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. In der zusammenfassenden Darstellung werden die Reduktion der Stuhlfrequenz als positive Effekte, Schlaflosigkeit und vermehrte krankheitsbedingte Sorgen als negative Effekte bewertet. Die Parameter Ansprechen und Reduktion der 5-HIES-Ausscheidung werden nicht bewertet.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie TELESTAR vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das Karzinoid-Syndrom ist eine sehr belastende Erkrankung. Die Einführung von Somatostatin-Analoga vor etwa 30 Jahren hatte die Therapie grundlegend geändert. Jedoch sprechen nicht alle Patienten auf Somatostatin-Analoga an, anderen werden refraktär im Verlauf der Erkrankung. Besonders belastend für psychische und soziale Funktion ist die Diarrhoe.</p> <p>Telotristatethyl führt zu einer signifikanten Senkung der Stuhlfrequenz. Das individuelle Ansprechen ist unterschiedlich. In der derzeit im Freigabeprozess befindlichen DGVS-Leitlinie wird bei trotz Somatostatin-Analoga-Therapie weiter bestehendem Karzinoid-Syndrom als erste Option eine (off-label) Dosiserhöhung der SSA genannt, als weitere Option bei Diarrhoe im Rahmen des Karzinoid-Syndromes die Gabe von Telotristat. Die amerikanischen Kollegen sehen den Einsatz von Telotristat in den aktuellen NANETS-Leitlinien [9] sogar vor der Dosiserhöhung der SSA.</p> <p>Ein relevanter Parameter ist die Senkung der 5-HIES als relevantem Biomarker. Die Bestimmung der 5HIES als best-etabliertem Marker des Karzinoid-Syndromes wird in allen Leitlinien zu Neuroendokrinen Tumoren empfohlen, z.B. in den europäischen Leitlinien [1, 2]. Die 5HIES korreliert mit dem Risiko für das Auftreten einer prognostisch ungünstigen</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zeigen in der Endpunktkategorie Morbidität in Bezug auf die Veränderung der Stuhlfrequenz einen statistisch signifikanten Vorteil für Telotristatethyl sowie eine Verbesserung in der Domäne „Diarrhö“ im EORTC QLQ-C30. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes bei der Veränderung der Stuhlfrequenz bleibt jedoch unklar. In der Endpunktkategorie Morbidität steht dem eine Verschlechterung in der Domäne „Schlaflosigkeit“ gegenüber. Auch in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ ein Nachteil für Telotristatethyl. Insgesamt ermöglichen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse und der nicht möglichen Abwägung von positiven und negativen Effekten von Telotristatethyl keine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Karzinoid-Herzerkrankung (Hedinger Syndrom) [10-14]. Eine Senkung der Spiegel könnte mit einem geringeren Risiko für eine Karzinoidherzerkrankung einhergehen. Dies sollte in zukünftigen Studien evaluiert werden. Obwohl dieses bislang nicht sicher belegt ist, schlagen die NANETS-Leitlinien einen möglichen Einsatz von Telotristat bei Zeichen einer beginnenden Karzinoid-Herzerkrankung und erhöhten Hormonwerten vor [9].</p>	<p>Der genannte Endpunkt 5-HIES ist ein Surrogatendpunkte und somit nicht per se patientenrelevant. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Niederle B, Pape UF, Costa F et al.: ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 103:125-138, 2016. DOI: [10.1159/000443170](https://doi.org/10.1159/000443170)
2. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK et al.: ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology* 105:310-319, 2017. DOI: [10.1159/000458155](https://doi.org/10.1159/000458155)
3. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al: Treatment of the malignant carcinoid syndrome: Evaluation of a long-acting somatostatin analog. *N Engl J Med* 315:663-666, 1986. DOI: [10.1056/NEJM198609113151102](https://doi.org/10.1056/NEJM198609113151102)
4. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME et al.: Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 35:14-23, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.69.2780](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2780)
5. Pavel ME, Gross DJ, Benavent M et al.: Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018. Epub 2018/01/12. DOI: [10.1530/ERC-17-0455](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0455)
6. Pavel M, Hörsch D, Caplin M et al.: Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1511-1519, 2015. DOI: [10.1210/jc.2014-2247](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2247)
7. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A et al.: Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 21:705-714, 2014. DOI: [10.1530/ERC-14-0173](https://doi.org/10.1530/ERC-14-0173)
8. Gelhorn HL, Kulke MH, O'Dorisio T et al.: Patient-reported Symptom Experiences in Patients With Carcinoid Syndrome After Participation in a Study of Telotristat Etiprate: A Qualitative Interview Approach. *Clin Ther* 38:759-768, 2016. Epub 2016/03/31. DOI: [10.1016/j.clinthera.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.002)
9. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM et al.: The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 46:707-714, 2017. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000850](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000850)
10. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM et al.: Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 97:1609-1615. DOI: [10.1002/cncr.11226](https://doi.org/10.1002/cncr.11226)
11. Dobson R, Burgess MI, Banks M et al.: The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 8:e73679. DOI: [10.1371/journal.pone.0073679](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073679)
12. Møller JE, Connolly HM, Rubin J et al.: Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 348:1005-1015, 2003. DOI: [10.1056/NEJMoa021451](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021451)
13. Lundin L, Norheim I, Landelius J et al.: Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 77:264-269, 1988. PMID: [2448062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448062/)

14. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D et al.: Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. Am J Cardiol 107:1221-1226, 2011. DOI: [S0002-9149\(10\)02729-3](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.029)

## 5.9 Stellungnahme: Prof Dr Marianne Pavel, FAU Erlangen

Datum	<< 05.02.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Telotristat Ethyl
Stellungnahme von	FAU Erlangen, Med. Klinik 1 Prof Dr Marianne Pavel Leitung Endokrinologie Ulmenweg 18 91054 Erlangen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: M Pavel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Substanz stellt bei ausgewählten Patienten eine essentielle neue Methode dar, um Durchfälle im Rahmen des Karzinoidsyndroms zu behandeln. Damit kann bei Patienten, bei denen durch Somatostatin-Analoga allein und sonstige supportiv Maßnahmen, die Durchfallfrequenz nicht hinreichend reduziert werden kann, nicht nur eine Besserung der Durchfallhäufigkeit erzielt werden, sondern auch das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion (prärenales Nierenversagen) verhindert werden. Reduktion der Durchfallfrequenz hat zudem Einfluss auf die Lebensqualität und die Mobilität, auch die volle Arbeitsfähigkeit eines Patienten</p>	<p>Die <del>weiteren</del>-Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: M Pavel

Seite, 24 Zeile 7- 10	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Flush ist ein Symptom des Karzinoidsyndroms, jedoch nach Kenntnisstand durch andere Mediatoren als Serotonin bedingt. Eine Phase 2 Studie (M Kulke 2015) berichtete über Besserung des Fushs unter Therapie mit Telotristat Ethyl (TE) bei Patienten, die im Rahmen der Studie wegen Diarrhoe behandelt wurden. Das Phänomen bleibt unklar, führte jedoch zu der Aufnahme von Flush als Endpunkt in den Phase 3 Studien. Diskutiert werden kann eine Abnahme der Ko-Sekretion anderer Mediatoren als Serotonin</p> <p>Das Anwendungsgebiet von TE ist jedoch die Diarrhöe, deren Mediator Serotonin ist. Die Messung von Serotonin ist sehr störanfällig, wenn man es im Blut misst, aus diesem Grund wird das Abbauprodukt von Serotonin, die 5-Hydroxyindolessigsäure am 24 Stunden Urin gemessen; dies entspricht auch der gängigen Leitlinienempfehlung der europäischen Neuroendokrinen Tumorgesellschaft (ENETS) (Öberg et al 2017) und den in Kürze erwarteten DGVS Leitlinien. Da Diarrhöe auch andere Gründe haben kann, insbesondere bei Patienten die am Darm operiert worden ist, ist es umso wichtiger nachzuweisen, dass die 5-HIES absinkt unter der Therapie, um den spezifischen Effekt der Substanz nachzuweisen.</p>	<p>Der genannte Endpunkt 5-HIES ist ein Surrogatendpunkte und somit nicht per se patientenrelevant. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: M Pavel

<p>Seite, 24 Zeile 7-10</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>5 HIES ist ein etablierter Biomarker und ist ein Surrogatparameter für die Aktivität eines Karzinoidsyndroms.</p>	
<p>S. 69, Tabelle 30 und S 65 f</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Besserung der Diarrhoe hat Patientenrelevanz, nicht nur unter dem Aspekt der Durchfallhäufigkeit, sondern auch der Durchfall-Konsistenz. Mit wenigen Stühlen pro Tag kann ein Patient immense Mengen von Flüssigkeit verlieren und damit eine Hypokaliämie oder ein prärenales Nierenversagen entwickeln. Folge einer chronischen Diarrhö ist ein Malabsorptionssyndrom, das zu Mangelzuständen führen kann.</p> <p>Für Patienten, die unter Diarrhoe leiden, ist der Lebensalltag stark beeinträchtigt. Das kann sich widerspiegeln in der mangelnden Fähigkeit einer regelmäßigen Tätigkeit nachzugehen, wenn beispielsweise die Stuhlfrequenz 4-8 x täglich beträgt, bzw auch bei geringerer Frequenz stark wässrige Diarrhoen vorliegen. Auch außerhalb des beruflichen Alltags, kann die Einschränkung durch Diarrhoen und Flüssigkeitsverlust die alltäglichen Aktivitäten in der Selbstversorgung einschränken.</p> <p>In einem Mittelwert einer Population mit starken Schwankungen der</p>	<p><i>Veränderung der Stuhlfrequenz</i></p> <p>Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,06) und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Verumarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,49). Die Differenz der Mediane zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag (95%-KI [-1,256; -0,280], p&lt;0,001) und ist statistisch signifikant zugunsten von Telotristatethyl gegenüber Placebo. Auch wenn die Stuhlfrequenz ein patientenrelevanter Endpunkt ist, kann die klinische Relevanz des Ausmaßes des gezeigten Unterschiedes der Veränderung im Vergleich zu Placebo von 0,8 Stuhlgängen pro Tag nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, ob ein solcher Gruppenunterschied zwischen den Studienarmen in der</p>



Stellungnehmer: M Pavel

<p>Seite, 24 Zeile 7-10</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich nicht beurteilen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen vorgelegt, wobei eine Response als „≥ 30% Reduktion der Stuhlgänge/ Tag für ≥ 50% der doppelblinden Studienphase“ bzw. als „Reduktion der Stuhlfrequenz um ≥ 1,5 Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu Baseline“ definiert war. Diese Responderanalyse können nicht berücksichtigt werden, da die klinische Relevanz dieser Schwelle nicht begründet wurde und unklar bleibt.</p> <p>Insgesamt kann die klinische Relevanz der in der Studie gezeigten Veränderung der Stuhlgänge pro Tag nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p><i>Zwingender Stuhldrang</i></p> <p>Der mediane Anteil Tage, an denen zwingender Stuhldrang während der Behandlungsphase seitens der Patienten berichtet wurde, unterscheidet sich nicht zwischen Placebo- und Telotristatethylarm.</p> <p>[...]</p> <p><i>Symptome erhoben mittels EORTC QLQ-C30</i></p>

Stellungnehmer: M Pavel

Seite, 24 Zeile 7-10	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und eine globale Skala zum Gesundheitszustand/Lebensqualität. Zusätzlich ermöglicht der Fragebogen die Betrachtung von Einzelitems zu Symptomen. Für die Morbidität werden die Ergebnisse zu den Symptomskalen und Einzelitems abgebildet. Der Rücklauf des Fragebogens in der Studie belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70%.</p> <p>Für die Skalen bzw. Items „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. Veränderungen innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen waren im Median kleiner als 10 Punkte und sind für mindestens die Hälfte der untersuchten Patienten nicht klinisch relevant.</p> <p>Für die Einzelitems „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhö“ zeigten sich statistisch signifikante Differenzen der medianen Veränderungen zwischen den Studienarmen. Diese Differenz (auf Basis des</p>

Stellungnehmer: M Pavel

Seite, 24 Zeile 7-10	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hodges-Lehmann-Schätzer) zeigte eine Verschlechterung der Domäne „Schlaflosigkeit“ zuungunsten von Telotristatethyl (Mediane Differenz: 16,67 [0,00;16,67], p=0,013) und eine Verbesserung der Domäne „Diarrhö“ zugunsten von Telotristatethyl (Mediane Differenz: -16,67 [-16,67;0,00], p=0,037). Es zeigte sich für mindestens die Hälfte der mit Telotristatethyl behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Items „Diarrhö“. Der Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Vergleichsarm ist demgegenüber geringer und beträgt weniger als die Hälfte der Patienten. Genaue Angaben der Responder sind nicht verfügbar. Der statistisch signifikante Unterschied der medianen Veränderungen zwischen den Studienarmen kann bezüglich der klinischen Relevanz nicht eingeschätzt werden. Somit stehen statistisch signifikante Vorteile in dem Item „Diarrhö“ den statistisch signifikanten Nachteilen dem Item „Schlaflosigkeit“ gegenüber, deren klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.</p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p><i>Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GI.NET21</i></p>

Stellungnehmer: M Pavel

Seite, 24 Zeile 7-10	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Beim EORTC QLQ-GI.NET21 handelt es sich um ein validiertes krankheitsspezifisches Messinstrument für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, das in der Studie TELESTAR in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 eingesetzt wurde. Der EORTC QLQ-GI.NET21 erhebt mit 21 Fragen die Lebensqualität auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Auch die Rücklaufquote des EORTC QLQ-GI.NET21 belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.</p> <p>Für die EORTC QLQ-C30-Skalen bzw. Domänen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ und „Soziale Funktion“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In allen Behandlungsgruppen zeigten sich im Median Veränderungen von weniger als 10 Punkten, so dass diese Veränderungen bei mindestens der Hälfte der Patienten nicht klinisch relevant war.</p> <p>Für die EORTC QLQ-GI.NET21-Skalen bzw. Domänen „Endokrine Symptomskala“, „Gastrointestinale Symptomskala“, „Behandlungsassoziierte Symptomskala“, „Soziale Funktion“, „Muskel-/Knochenschmerzen“, „Sexualfunktion“,</p>

Stellungnehmer: M Pavel

Seite, 24 Zeile 7- 10	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		„Information/Kommunikation“ und „Körperwahrnehmung“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Telotristatethyl in den medianen Veränderungen über die Behandlungsphase (mediane Differenz: 11,11 [0,00;16,67], p=0,013).

## Literaturverzeichnis

Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, Bergsland E, Law L, Banks P, Freiman J, Frazier K, Jackson J, Yao JC, Kvols L, Lapuerta P, Zambrowicz B, Fleming D, Sands A. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Oct;21(5):705-14. doi: 10.1530/ERC-14-0173. Epub 2014 Jul 10.

Understanding the Patient Experience with Carcinoid Syndrome: Exit Interviews from a Randomized, Placebo-controlled Study of Telotristat Ethyl. Anthony L, Ervin C, Lapuerta P, Kulke MH, Kunz P, Bergsland E, Hörsch D, Metz DC, Pasiaka J, Pavlakis N, Pavel M, Caplin M, Öberg K, Ramage J, Evans E, Yang QM, Jackson S, Arnold K, Law L, DiBenedetti DB. *Clin Ther*. 2017 Nov;39(11):2158-2168. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.013. Epub 2017 Oct 23.

ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. Oberg K1, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape UF, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P, Scoazec JY, Welin S, Wiedenmann B, Ferone D; Antibes Consensus Conference participants. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201-211. doi: 10.1159/000472254. Epub 2017 Apr 8.

Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24.

## C. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Telotristatethyl**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 19. Februar 2018

von 14.22 Uhr bis 15.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ipsen Pharma GmbH**:

Frau Dr. Helbig  
Herr Schulz  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Dr. Wilke

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)**:

Herr Dr. Pape

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie erneut und mit unverminderter Herzlichkeit zu unserer Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Xermelo, Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer SSA-Therapie; Nutzenbewertungsverfahren auf Basis der Dossierbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018, weil wir es mit einem Orphan zu tun haben. Pharmazeutischer Unternehmer Ipsen; wir hatten ja heute Morgen schon die erste Anhörung in einem anderen Verfahren. Stellungnahmen haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer, also Ipsen, abgegeben die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, als Kliniker Frau Dr. Rinke vom DNETS-Zentrum Marburg, Professor Dr. Hörsch von der Zentralklinik Bad Berka GmbH, Herr Dr. Pape von der Charité und Frau Professor Pavel aus Erlangen, als Verbände haben Stellungnahmen abgegeben der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e.V. als Patientenorganisation. Heute sind hier für Ipsen Frau Dr. Helbig, Herr Schulze, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Wilke, dann sind hier Herr Dr. Pape, Herr Professor Wörmann sowie Herr Rasch und Herr Werner. Keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist. Wir führen wie üblich Wortprotokoll, deshalb bitte Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und immer das Mikrofon benutzen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, das Wort zu ergreifen, danach werden wir uns in einer Frage-und-Antwort-Runde mit möglichen Problemstellungen beschäftigen, die sich aus der Dossierbewertung und aus dem, was Sie jetzt vortragen, ergeben. Für mich ist interessant folgende Frage an die Kliniker: Gibt es einen Schwellenwert für die klinische Relevanz einer Stuhlfrequenz und wenn ja, welchen? Herzlichen Glückwunsch, da sind wir endlich einmal da, wo wir hinwollten. Dann stellt sich natürlich die Frage, wie das Sicherheitsprofil von Xermelo eingeschätzt wird. Gibt es bereits weitere Daten zum Sicherheitsprofil und zur Langzeitsicherheit? Aber zunächst der pU. Wer macht das? Herr Wilke bitte.

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Zunächst, bevor ich anfrage: Wir stellen das Eröffnungsstatement gerne für die Protokollanten zur Verfügung im Nachgang. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung von Xermelo mit dem Wirkstoff Telotristatethyl. Zunächst würde ich gerne noch einmal kurz meine Kollegen vorstellen: Herrn Dr. Carsten Schwenke für die Themen zur Methodik und Statistik, Frau Dr. Dorit Helbig zu meiner Rechten aus der Medizin, sowie Herrn Ingo Schulze, den Leiter für den Geschäftsbereich Endokrinologie und heute für die versorgungsrelevanten Fragestellungen anwesend. Mein Name ist Dr. Alexander Wilke, ich leite den Bereich Market Access bei Ipsen. Einige Diskussionspunkte, Herr Professor Hecken, haben Sie ja bereits genannt. Die aus unserer Sicht wesentlichen offen gebliebenen Punkte in der frühen Dossierbewertung durch den G-BA waren die klinische Relevanz der gezeigten Wirksamkeitsergebnisse, die Daten zur Sicherheit sowie die Auswirkung von Xermelo auf die Lebensqualität der Patienten. Um diese Fragen beantworten zu können, ist es essentiell, dass wir die klinischen Ergebnisse von Xermelo im Kontext der Erkrankung bzw. des

betroffenen Patienten sowie der aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen betrachten. Daher möchte ich gerne in den nächsten Minuten auf folgende Punkte eingehen: Erstens möchte ich Sie kurz in die Indikation und das Krankheitsumfeld unserer Patienten einführen, zweitens den bestehenden Therapie- bzw. Versorgungsbedarf in dieser Indikation erläutern und drittens zum Schluss noch auf die aus unserer Sicht relevanten, den Zusatznutzen begründenden Aspekte für Xermelo herausstellen.

Zu erstens, dem Krankheitsumfeld unserer Patienten: Die Erkrankung, über die wir heute sprechen, ist das Karzinoid-Syndrom. Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptomkomplex mit schweren und dauerhaft auftretenden Symptomen, die durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumoren entstehen. Dabei stellt die hormonell induzierte Diarrhö für die Patienten das Leitsymptom mit höchster Patientenbelastung dar. Weitere Symptome des Karzinoid-Syndroms sind Flush-Anfälle sowie Krämpfe; mittel- bis langfristig besteht das Risiko, dass sich ein sogenanntes Hedinger-Syndrom, das Karzinoid-Herz, entwickelt, das mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist. Das bedeutet, diese Patienten haben eine enorme Krankheitslast. Sie leiden nicht nur an ihrer Krebserkrankung, dem neuroendokrinen Tumor, sondern zusätzlich auch an den schweren Symptomen des Karzinoid-Syndroms. Bis zu zehn Stuhlgänge pro Tag sind bei einem unkontrollierten Karzinoid-Syndrom gar keine Seltenheit.

Für diese eben beschriebenen Patienten heißt das konkret, dass der Alltag durch die Symptome maßgeblich eingeschränkt ist sowohl im Beruf, bei der Freizeitgestaltung oder auch im gesamten sozialen Umfeld. Sie alle haben bestimmt schon einmal eine viral bedingte oder lebensmittelbedingte Durchfallerkrankung durchgemacht. Sie wissen damit, wie Sie sich in der Krankheitsphase gefühlt haben und wie eingeschränkt Sie in dieser relativ kurzen Zeit waren. Unsere Patienten mit einem hormoninduzierten Karzinoid-Syndrom leiden allerdings nicht nur temporär, sondern dauerhaft, jeden Tag, ein Leben lang. Damit ist nachvollziehbar, wie sehr diese Patienten im Alltag eingeschränkt sind, wenn selbst kleinere Strecken zum Einkaufen geplant und an der Erreichbarkeit von Toiletten ausgerichtet werden müssen. Längere berufliche oder private Reisen mit dem Auto oder Flugzeug stellen aufgrund der Erreichbarkeit von Toiletten immense Herausforderungen für diese Patienten dar und werden sicherheitshalber eher vermieden. Somit kann das Karzinoid-Syndrom zu einer starken Isoliertheit führen. Ich habe mich gerade des Beispiels der viralen oder lebensmittelbedingten Durchfallerkrankung bedient, um Ihnen die Belastung der Patienten greifbarer zu machen. Ich möchte allerdings an dieser Stelle explizit darauf hinweisen, dass der Pathomechanismus zwischen klassischen und hormoninduzierten Durchfallerkrankungen gänzlich unterschiedlich ist. Die therapeutischen Herausforderungen bei der symptomatischen Behandlung Karzinoid-Syndrom-bedingter Durchfälle sind ungleich schwieriger und bedürfen einer spezifischen patientenindividuellen zielgerichteten Therapie.

Zu zweitens, dem Therapie- und Versorgungsbedarf: Die Erstlinientherapie des Karzinoid-Syndroms besteht in der Gabe von Somatostatin-Analoga. Im Schnitt vermag diese Therapieoption die tägliche Stuhlfrequenz um etwa ein bis zwei Stuhlgänge zu reduzieren, allerdings kann bei circa 20 bis 40 Prozent der Patienten initial oder im Lauf der Erkrankung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden. Für eben diese nicht ausreichend therapierten Patienten ist das derzeitige therapeutische Portfolio der Ärzte zur Therapie des Karzinoid-Syndroms äußerst beschränkt. Der Leidensdruck dieser Patienten ist so groß, dass sie sich sogar risikoreichen und invasiven Therapieversuchen unterziehen. Dazu zählen operative Eingriffe, lokal-ablative Verfahren und nuklearmedizinische Therapien. Die einzige

zugelassene Therapie ist die Interferon-Therapie, die allerdings aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils kaum Anwendung in der Praxis findet. Die häufiger angewendeten SSA-Dosissteigerungen sind nicht zugelassen. Die bestehenden Limitationen der therapeutischen Option stellen für die ohnehin leidenden Patienten eine zusätzliche Belastung dar. Hier besteht eindeutig ein medizinischer Versorgungsbedarf nach einer wirksamen, sicheren und risikoarmen Therapie.

Zu drittens, dem Zusatznutzen von Xermelo. Xermelo wurde eigens zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms entwickelt. Xermelo ist ein Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase, einem Enzym der Serotoninbiosynthese, und zugelassen zur Behandlung der Karzinoid-Syndrombedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analoga-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie. Xermelo stellt bei unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie aufgrund seines Wirkmechanismus die einzige spezifisch auf den Pathomechanismus des Karzinoid-Syndroms abzielende Substanz dar. Die Spezifität der Behandlung lässt sich auch an der signifikanten Senkung des 5-HIES ablesen. 5-HIES gilt als bestetablierter Biomarker des Karzinoid-Syndroms und wird in allen Leitlinien zu neuroendokrinen Tumoren zur Bestimmung empfohlen, zum Beispiel in den europäischen Leitlinien zu NET. Erste Erkenntnisse deuten auf eine Korrelation zwischen dem 5-HIES-Spiegel und einem möglicherweise geringeren Risiko für Karzinoid-Herzkrankungen hin.

Lassen Sie mich nun auf die wesentlichen, aber bisher offen gebliebenen Aspekte der frühen G-BA-Bewertung kommen.

Zum Thema klinische Relevanz der Wirksamkeitsergebnisse: Der G-BA stellte die klinische Relevanz der Ergebnisse auf dem primären Endpunkt der Zulassungsstudie, nämlich die „Stuhlfrequenz in Stuhlgängen pro Tag“ infrage. Xermelo zeigte hier eine mediane Differenz versus Placebo von 0,8 Reduktionen der Stuhlgänge pro Tag. Diese Zahl wird im Kontext weiterer Studienergebnisse aussagekräftiger. So betrug der Unterschied nach zwölf Wochen im Mittel zur Baseline bereits 1,7 Stuhlgänge pro Tag. Die maximale dokumentierte Reduktion der Stuhlfrequenz betrug sechs Stuhlgänge pro Tag zu Woche 12 und Xermelo zeigte damit ähnliche Ergebnisse bei der Reduktion der Stuhlfrequenz in der Zweitlinientherapie wie die SSA in der Erstlinientherapie. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass es sich bei den von Xermelo erreichten Reduzierungen der Stuhlfrequenzen um zusätzliche Reduzierungen, ergänzend zur SSA-Therapie, handelt. Daher sind diese Ergebnisse aus unserer Sicht fraglos klinisch relevant einzuschätzen.

Der Patient in unserer Zulassungsstudie hatte im Schnitt sechs Stühle pro Tag, das bedeutet, dass er circa alle zwei bis drei Stunden seine Tagesaktivitäten unterbrechen musste. Jede weitere Reduzierung der Stuhlfrequenz bedeutet für den Patienten einen zusätzlichen Gewinn an Planungssicherheit in seinem täglichen Leben und kann damit nur klinisch relevant sein. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Stuhlgangsreduktion bestätigt sich auch in den numerischen Vorteilen und positiven Trends, die Xermelo hinsichtlich weiterer mit dem Karzinoid-Syndrom assoziierten Symptome wie Flush oder Symptomlinderung zeigte.

Zum Thema Sicherheit: Xermelo zeigte sich in der zwölfwöchigen Studienphase als sicheres und gut verträgliches Medikament. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden gleichermaßen in der Safety-Extension-Studie über 35 Wochen für die 500 mg-Wirkstärke

mit Xermelo bestätigt. Wir gehen davon aus, dass dieses Sicherheitsprofil auch für die niedrigere Dosierung von 250 mg als konservative Abschätzung übertragbar ist.

Lassen Sie mich Ihnen danken, dass ich Ihnen einige Einblicke in das Krankheitsbild geben durfte, und was es für den Patienten bedeutet, warum jede einzelne weitere Stuhlreduzierung für den Patienten klinisch relevant ist, warum es wichtig ist, mit Xermelo eine spezifische wirksame und sichere Therapie für das unzureichend kontrollierte Karzinoid-Syndrom zu haben und so dem Patienten andere, risikoreiche Therapieversuche zu ersparen. Zusammenfassend sind wir der Meinung, dass aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Abschwächung schwerwiegender Symptome ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wilke, für diese Einführung. – Herr Lenzen.

**Herr Lenzen:** Die EMA hält ja in ihrem Assessment Report als kurze Zusammenfassung für Xermelo fest für den primären Endpunkt: „effect size small, considerably below recommendation in scientific advice, clinical relevance of effect size currently unclear“. Für die Fallzahlplanung für Ihre Studie TELESTAR sind Sie von einer MCID von 1,5 Stuhlgängen pro Tag ausgegangen. Könnten Sie die Evidenz oder die Rationale für diese Schwelle einmal darlegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Helbig bitte.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Ich muss noch einmal nachfragen: Welche Schwelle war genau genannt? Entschuldigen Sie bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 1,5 in der Studienplanung.

**Herr Lenzen:** Es geht um die Fallzahlplanung für den primären Endpunkt und da um die Schwelle von 1,5 Durchfällen pro Tag als klinische Relevanzgrenze. Auf den ist Ihre Studie ja gepowert, oder habe ich das falsch verstanden?

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Darf ich die Frage weitergeben an Herrn Schwenke?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Sie dürfen an irgendjemanden weitergeben.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Dann habe ich die Frage richtig verstanden. Also es geht letztendlich um die Stichpunktplanung für die Studie selbst. In der Tat ist es so, dass diese 1,5 Stuhlgänge ja keine Grenze sind, sondern das, was angenommen wird, was man erreichen möchte, und anhand dessen wird die Studiengröße geplant. Die Studiengröße wird in der Regel ja so geplant, dass man immer noch, selbst wenn man die 1,5 Stuhlgänge in der Studie selbst nicht erreicht, noch zu einer Signifikanz kommt. Es kommt ja darauf an, was die klinisch relevante Grenze ist, und das sind nicht zwangsläufig diese 1,5 Stuhlgänge, die man in der Studie annimmt. Was wir hier in der Studie gesehen haben, das hat Herr Wilke auch schon gesagt: Wir sehen eine Differenz von -0,8 Stuhlgängen im Vergleich zu Placebo, insgesamt eine Reduktion um 1,7 Stuhlgänge, was eben dem entspricht, was bei der SSA-Therapie alleine bei den Patienten, wo die SSA-Therapie gut wirkt, auch zu finden ist. Das heißt, das ist eine Grenze, die wir erwarten können. Wir sehen aber auch in der Studie einen relativ großen Placeboeffekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, bitte schön, Herr Lenzen.

**Herr Lenzen:** Dann stellt sich natürlich im nächsten Schritt direkt die Frage: Wie klinisch relevant ist eigentlich überhaupt diese Reduktion um 0,8? Um vielleicht auch diese Zahl noch einmal etwas zu relativieren: Im EPAR hatten Sie noch eine Adjustierung für den Baseline-Wert vorgelegt, der sich in den beiden Armen – hier 250 mg versus Placebo – deutlich unterschied. Die Patienten, die das Verum bekommen haben, haben doch ein ganzes Stück mehr Durchfälle im Durchschnitt bekommen. Und wenn man sich diese Baseline-adjustierte Ancova-Analyse anschaut, ist der Unterschied auf einmal nur noch -0,6, also das scheint mir durchaus ein kleiner Effekt zu sein. Vielleicht können Sie und die klinischen Stellungnehmer dazu einmal etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Helbig.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Von Relevanz, um diesen Wert einschätzen zu können, ist es auch wichtig, dass wir nicht nur den Mittelwert uns anschauen von der 12-Wochen-Doppelblindphase, sondern auch zu einem späteren Zeitpunkt, zum Beispiel die Woche 12, zu der die doppelblinde Phase beendet war; denn wir wissen, dass Xermelo nicht mit Tag 1 oder 2 oder auch in Woche 1 bereits die volle Wirkung entfaltet. Aufgrund dessen kann man natürlich auch nicht diesen Mittelwert einzig anschauen, um die klinische Relevanz einschätzen zu können. Also die Reduktion ist tatsächlich in der 250 mg-Gruppe in Woche 12 mit 1,7 Stuhlgängen pro Tag. Das ist eine sehr große Zahl, weil wir wissen, dass wir von den Somatostatin-Analoga in den Studien Werte haben von einer Stuhlreduktion von 1 Stuhlgang bis 1,8, je nach Studiendesign, oder eben sogar noch Zusatzmedikation. Wir müssen wohlgerne sehen, dass wir hier in einem klinischen Setting sind, wo die Patienten SSA-Therapie bekommen, eine fortgeschrittene Erkrankung haben, gegebenenfalls wirklich in diesen Studien auch eine höhere Tumormast, zum Teil eine deutlich höhere Tumormast, so wissen wir es aus der Praxis, sodass also die klinische Relevanz sehr deutlich und klar ausgedrückt ist mit dieser Zahl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur klinischen Relevanz Herr Wörmann, Herr Pape.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir weichen jetzt ein bisschen ab von dem, was wir eben diskutiert haben. Hier sind wir ziemlich nah am Patienten dran, beim follikulären Lymphom haben wir vorhin diskutiert, wie nah wir an der Symptomatik dran sind. Die Betroffenheit ist eben schon sehr intensiv dargestellt worden; ich habe mir gerade eben überlegt, ob Lufthansa am Anfang des Fluges in Zukunft das Präparat verteilt. – Nein. Also, wir sehen schon: Wir kommen von den absoluten Zahlen herunter, das gibt es zwischendurch für die Ansprechraten, wo etwa doppelt so hohe Ansprechraten herauskommen in den Post-hoc-Analysen bei denen, die das Präparat bekommen haben, allerdings sehen wir auch einen Placeboeffekt von 20 Prozent. Das passt uns gut, so würden wir das erleben, die Patienten sind sehr fixiert auf dieses Symptom und die absolute Zahl ist schwierig zu sehen. Wir sehen erfreulicherweise in den Lebensqualitätsanalysen auch, dass ein Vorteil rauskommt. Wir glauben nicht, dass das ein dramatischer Effekt ist, aber wir sehen, dass es einen Effekt gibt; da würden wir uns jetzt nicht so sehr an Null-Komma aufhalten. Wir sehen den Effekt für diese Gruppe von Patienten und deswegen haben wir gedacht, dass hier für diese selektionierte Gruppe von Patienten, die auf die bisherige Therapie nicht ansprechen und dadurch belastet sind, ein Vorteil da ist. – Wollen Sie es ergänzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen wir sofort, Herr Pape, bitte.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Im Grunde genommen ist so ein bisschen Propädeutik schon gemacht worden zur Diarrhö. Vielleicht einmal ganz kurz, was wir unseren Studenten so

beibringen: Was ist eine normale Stuhlgangsfrequenz oder wie ist normales Stuhlgangsverhalten? Das reicht von dreimal am Tag bis zu einmal alle drei Tage. Das ist sozusagen die Propädeutik. Das kann man hinterfragen, das tun wir auch, aber das ist, sagen wir einmal, so eine ganz grobe Richtnummer. Alles, was da drüber ist, gilt erst einmal als eine pathologische Stuhlgangsfrequenz. Jetzt rede ich von Frequenz und auch noch nicht von der Stuhlkonsistenz, und Sie finden das vielleicht nicht so wahnsinnig appetitlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Aber das ist richtig Daily Business der Gastroenterologen; wir beschäftigen uns ja mit diesen Problemen und sprechen die auch offensiv an; die Patienten sind sehr froh, wenn man das offen anspricht. Deshalb spreche ich das jetzt auch hier so ganz offen an, wie ich denke, dass es relevant ist. Also die erhöhte Stuhlgangsfrequenz, das ist auch bei dem einführenden Statement, denke ich, so angeklungen, ist ein Problem für die Patienten im Alltagsablauf, so, wie wir das alle kennen, und das ist ein umso größeres Problem, wenn es chronisch anhält, also über einen längeren Zeitraum hinweg anhält. Dann ist es nicht nur der Gang zur Toilette und die Aufenthaltsdauer auf der Toilette, sondern sind es auch die Folgen des erhöhten Stuhlgangs.

Zum Beispiel haben wir bei einer beschleunigten Passage des Nahrungsbreis durch den Gastrointestinaltrakt zwangsläufig eine verminderte Resorption der Nahrungsinhaltsstoffe und der verdauungserleichternden Inhaltsstoffe des Stuhlgangs, zum Beispiel der Gallensäure. Nicht zuletzt die Gallensäure macht ein signifikantes Problem bei der Analhygiene, die Patienten bekommen Juckreiz, sie bekommen Arosionen der Haut und das macht Reizzustände, macht Rötungszustände, die wiederum einer zusätzlichen Pflege bedürfen und die dann auch wieder das Stuhldrangsgefühl erhöhen. Das heißt, die Patienten haben wirklich ein erhebliches klinisches Problem.

Ein weiteres Problem oder Thema ist auch der potentielle Energieverlust durch die gestörte Nahrungsresorption: Durch die verringerte Kontaktzeit des Speisebreis mit der Resorptionsfläche des Dünndarms, aber auch des Dickdarms, zumindest für die Flüssigkeit, kommt es zu Flüssigkeits- und Nährstoffverlusten bei den Patienten. Auch das wissen wir aus Studien; das hat aber in den Zulassungsstudien keine Rolle gespielt. Die Patienten haben Gewichtsverlust zu verzeichnen und wenn Sie Gewichtsverlust haben, haben Sie mit der Malnutrition auch eine schlechtere Prognose. Auch das, glaube ich, kann man als erwiesen betrachten, sodass die Diarrhö insgesamt ein signifikantes Problem ist. Die Frage ist hier sozusagen nach dem Cut-Off für Diarrhö. Ich glaube, darüber haben sich wahrscheinlich schon viele Kollegen habilitiert oder sind immer noch dabei, den ultimativen Cut-Off festzulegen. Der Grund, warum das so schwierig ist, ist, dass das ein Endpunkt ist, der durch sehr viele Einflussfaktoren gesteuert wird, nicht nur durch die Parameter Frequenz oder Konsistenz oder so etwas, sondern eben auch durch die unterschiedlichen Pathogenesen. Auch das ist schon angesprochen worden, wir haben es bei der sekretorischen Diarrhö, die durch Hormonhypersekretion, eine autonome unkontrollierte Hormonhypersekretion, ausgelöst ist.

Beim Karzinoid-Syndrom haben wir es mit einer sehr spezifischen Subgruppe von sozusagen chronischen sekretorischen Diarrhöen zu tun. Das, worunter wir leiden bei der angesprochenen nahrungsmittelassoziierten oder auch viralen Diarrhö ist zwar auch eine Komponente der sekretorischen Diarrhö, aber Sie wissen alle, dass, wenn Sie dann nichts essen – meistens mag man dann auch in so einer Situation nichts essen, in der akuten

Situation –, dann sistieren oder reduzieren sich die Durchfälle allein dadurch, dass es eben immer noch eine zusätzliche osmotische Komponente gibt. Die Patienten mit einer Hormonhypersekretion wie beim Karzinoid-Syndrom haben aufgrund der Autonomie der Hormonsekretion gar nicht diese Möglichkeit, überhaupt noch da zu regulieren. Deshalb ist es wichtig, hier wieder eine Regulation einzuführen für den Patienten und das tun wir in der Erstlinientherapie, die fantastisch validiert ist, eben die Somatostatin-Analoga für diese Patienten. Aber, wie Sie auch schon gehört haben, haben wir eben einen Prozentsatz von Patienten, die im Verlauf der Erkrankung einerseits möglicherweise oder wahrscheinlich durch ein vermindertes Ansprechen der Rezeptoren und andererseits aber auch durch einen Progress der Grunderkrankung immer schlechter darauf ansprechen. Man könnte also sagen, einfach, weil der Tumor noch mehr und noch mehr Mediator, also Serotonin, sezerniert, lässt die Kontrolle, die die Somatostatin-Analoga initial erreichen,  $\geq$ nach. Der zweite Pathomechanismus ist die Reduktion des Ansprechens zum Beispiel durch vermindertes Rezeptoransprechen. Das sind die Mechanismen, die dann dazu führen, dass tatsächlich diese sekretorische Therapie oder Somatostatin-Analoga-refraktäre Diarrhö auftritt und das ist klinisch ein extremes Problem bei diesen Patienten, weil es fortgeschrittene onkologische Patienten sind mit einer Mangelernährung, mit einer gewissen, sagen wir einmal, Alltagsinvalidität und die zum Teil gar nicht mehr die Arztbesuche beim Onkologen wahrnehmen können, für die Reisen in Expertenzentren für die Behandlungsstratifikation schwierig werden und für die natürlich die Alltagsbeschäftigungen psycho-sozial oder auch in der Familie erheblich erschwert sind.

Noch einmal zur Stuhlfrequenz: Wir haben gesagt, bis drei akzeptieren wir bei unseren Studenten im Examen als „ist okay“, check. Wir würden also sagen, größer/gleich vier ist eine signifikante Stuhlfrequenzerhöhung und auch der primäre Endpunkt oder das primäre Einschlusskriterium, pardon, für die Zulassungsstudie. Es ist sicherlich auch etwas, was wir im klinischen Alltag entsprechend bewerten würden. Aber vier ist eben keine fixe Schwelle und worauf es, glaube ich, vielmehr ankommt neben der Schwelle ist die relative Reduktion, das heißt, dass die Patienten eine relative Reduktion der Stuhlgangsfrequenz haben und auch eine Zunahme der Stuhlgangskonsistenz haben – das ist immer der unappetitlichere Teil dieser Betrachtungen –, die aber für die Patienten in der Handhabbarkeit ihres Stuhlgangsverhaltens, ihrer klinischen Beschwerdesymptomatik ganz entscheidend ist. Von daher, denke ich, ist dieses Delta hoch bedeutsam, und wenn man davon ausgeht, dass es ja gut fünf Stuhlgänge pro Tag waren, die reduziert worden sind auf nahezu Obergrenze normalwertig, – nicht ganz erreicht, das haben wir ja gerade diskutiert –, dann ist das im Patientenalltag auf jeden Fall ein relevanter Endpunkt. Für die Patienten bedeutet die funktionelle Einschränkung der Darmaktivität, der Darmfunktion mit der Resorptionsfähigkeit, mit der verminderten Eindickungsfähigkeit des Dickdarms und dem Volumenverlust ein erhebliches Problem. Diese Patienten, wenn ich das zum Schluss ausführen darf, mit diesem Somatostatin-Analoga-refraktärem Karzinoid-Syndrom haben nicht nur Diarrhöen, sondern die haben auch erhebliche Probleme mit ihrem Volumenhaushalt, die haben hypothone Episoden, die können richtig Synkopen darunter erleiden, weil die Stuhlgangskontrolle so schwierig ist für diese Patienten und natürlich auch für uns als Behandler, weil wir eben im Moment sehr wenig an Optionen zur Verfügung haben, und vor allem wenig an Optionen zur Verfügung haben um das zu initiieren, wenn die Patienten eigentlich sonst onkologisch zumindest zu dem Problemzeitpunkt vielleicht stabil sind und nicht eine zusätzliche Therapie brauchen, die ihrerseits natürlich nebenwirkungsträchtig sein könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Pape. Da macht sogar die Stuhlfrequenz Freude, wenn Sie darüber berichten; das meine ich wirklich ernst, das war sehr interessant. Jetzt habe ich aber, bevor ich die anderen Wortmeldungen aufnehme, eine Frage: Wenn das jetzt alles so ist, wenn das alles so bedeutsam ist, wie ist dann erklärbar, dass wir bei der Lebensqualität zum einen beim EORTC-QLQ-GI.NET keine signifikanten Unterschiede sehen, im Gegenteil, sogar bei krankheitsbedingten Sorgen Nachteile sehen? Beim EORTC-QLQ-C30 sehen wir überhaupt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Wenn das jetzt hier – das ist ja naheliegend – wirklich sehr belastend neben der onkologischen Erkrankung für die Patientinnen und Patienten ist, dann müsste sich das ja irgendwo abbilden, insbesondere, wenn ich mir jetzt Woche 12 angucke oder Gott weiß was. Also wenn ich jetzt 0,8, wie gesagt, Sie sagen ja, es ist auf die relative Häufigkeit abzustellen, dass 0,8 im Bezug dann auf vier oder fünf mehr Entlastung bringt als auf zehn oder so etwas ist mir auch klar; aber das müsste ja irgendwo sich zeigen, und da finden wir eben nichts. – Herr Pape.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Wenn ich dazu noch einmal Stellung nehmen darf. Wir haben es mit schwer kranken Patienten zu tun. Die Lebensqualitätsfragebögen sind, denke ich, in dieser Situation nur sehr begrenzt aussagefähig. Wir haben es mit einer Secondline-Therapie zu tun bei diesen Patienten oder eigentlich nicht einer Secondline-, sondern einer Add-On-Therapie nach sozusagen insuffizientem Ansprechen der initial meist erfolgreichen Somatostatin-Analoga-Therapie zu tun. Diese Patienten sind multipel krank, sozusagen multimorbide, aufgrund der Erkrankung, deshalb tun sie sich sehr, sehr schwer und gerade die Diarrhö ist ein ganz schwieriger Outcome-Parameter, oder auch die allgemeine Befindlichkeit ist ein schwieriger Parameter bei onkologischen Patienten. Außerdem ist Folgendes zu berücksichtigen: Das ist eine Placebo-kontrollierte Studie, das heißt, jeder ist auch hoch motiviert, seine Veränderungen zu notieren, auch der Placebo-Patient, der davon ja nichts weiß – wir haben ja eine Doppelblindsituation –, ist motiviert, für sich anzunehmen und zu hoffen, dass er das Verum erhält und damit auch, indem er in sich hineinhört, Effekte zu attestieren, die dann das Delta bei einem solchen multifaktoriellen Endpunkt deutlich abschwächen. In der klinischen Praxis, würde ich sagen, gibt es ganz klar zweifelsfrei Patienten, die sehr rasch oder relativ rasch – Sie haben ja gehört, es gibt eine gewisse Wash-In-Phase – die relativ gut sagen können, wir profitieren davon, wir profitieren sehr stark davon. Es gibt quasi keine Patienten, die unter den Nebenwirkungen signifikante Einschränkungen erleben, aber es gibt natürlich auch Patienten, die eben nicht ein Delta von drei Stuhlgängen haben, sondern vielleicht nur einem halben Stuhlgang, sprich, mal einen Tag ein Stuhlgang weniger, am nächsten Tag wie vorher, und die Patienten geben natürlich dann entsprechend weniger Effekt an. Deshalb glaube ich, dass der Lebensqualitätsparameter so, wie er in der Studie abgefragt worden ist, nicht so aussagekräftig in dem Studiensetting ist, wie er dann in dem klinischen Alltag sein wird und für die Patienten relevant ist aus unserer Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Womit die Frage nach einem halben Stuhlgang auch beantwortet ist. Was mir aber aufgefallen ist, dass wir auch beim Abdominalschmerz, beim zwingenden Stuhlgang, bei der Übelkeit, bei Verbesserung gastrointestinaler Symptome, wenn sie abstrakt abgefragt werden, auch keine signifikanten Unterschiede sehen. – Herr Wörmann, und dann gehen wir die Rednerliste durch.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir hatten in der TELESTAR-Analyse einen Unterschied herausgelesen und den finden wir auch in Ihrer Zusammenfassung, im G-BA-Bericht: 0,037 bei Diarrhö im EORTC QLQ-C30-Fragebogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Diarrhö habe ich jetzt nicht. Ich habe jetzt nur--

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Steht bei Veränderungen der Symptome im EORTC, im Modul 4 hatten wir das rausgelesen im TELESTAR , einmal 0,037, 0,040 und bei Ihnen haben Sie es aufgeführt mit 2, Pfeil nach oben, sodass wir da einen Unterschied gesehen hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Bitte schön.

**Frau Sixtensson:** Das ist wahr, wir sehen intraindividuell signifikante Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppe. Vergleicht man allerdings die beiden Studienarme, so sehen wir keine klinisch relevante Veränderung, das sehen Sie selbst auch anhand des Hedges'g, dass die Relevanzschwelle da nicht überschritten ist. Hier würde sich dann auch noch einmal meine Frage anknüpfen. Diarrhö erheben Sie ja auch über den EORTC, Sie sagten, dass der EORTC kein geeignetes Instrument sei oder nicht verlässlich genug in dieser Patientenpopulation. Nun berichten diese Patienten aber auch in einem Patiententagebuch ihre Stuhlgänge. Wie bewerten Sie denn die Validität dieser Information in dieser Patientenpopulation? Da haben Sie ja auch keine objektiven Parameter zur Stuhlfrequenz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Frau Helbig? Sonst gehen wir die Reihe durch.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Wie Herr Dr. Pape auch schon ausgeführt hat, ist es sehr komplex, was eine Diarrhö bei einem Patienten beschreibt. Sie wissen ja auch, Diarrhö ist einmal definiert durch die Häufigkeit der Stuhlgänge, aber eben auch durch Konsistenz und eben bis zu Erscheinungen, wie der Patient möglicherweise Entzündungen erfährt, sodass wie der Patient eine Diarrhö erfährt, auch wieder sehr, sehr mannigfaltig sein kann, und dann ist es natürlich schwierig, in so einer kleinen Kohorte, worauf die Studie natürlich auch nicht gepowert ist, etwas Signifikantes abzubilden oder gar eben noch klinisch relevant abzubilden. Das ist einfach die Problematik, in der wir stecken, um das in statistischen Maßzahlen auszudrücken, sondern wir haben eben dann tatsächlich die Faktoren, dass wir uns an numerischen Orientierungen oder einem konsistenten Bild eher orientieren können in diesem Fall.

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Ergänzend zu Frau Dr. Helbig und Herrn Professor Wörmann: Wir müssen uns ein paar Sachen klarmachen. Zum einen: Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, mit ohnehin einer ganz kleinen Patientenpopulation, die man erst einmal herauskristallisieren muss. Der primäre Endpunkt war auf die Wirksamkeit gepowert und nicht auf die Lebensqualität. Außerdem sind die Fragebögen halt nicht spezifisch für das Karzinoid-Syndrom. Wir haben numerische und positive Trends und Vorteile aufgezeigt. Der nächste Punkt war folgender: In der Kürze der Studiendauer gab es nur eine gewisse Anzahl an Erhebungsmöglichkeiten für den Patienten, in diesem Tagebuch überhaupt Eintragungen vorzunehmen. Das waren also nicht allzu viele. Aber summa summarum möchte ich in der Gesamtschau diese Punkte einmal hervorheben: seltene Erkrankung, kleine Patientenpopulation, primärer Endpunkt war Wirksamkeit und nicht Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, die Frage ist nur, ob sich die Wirksamkeit nicht in der Lebensqualität zeigen müsste. Wir haben den Vorteil bei der Diarrhö gesehen – das haben wir ja vorhin gesagt – wir haben Nachteile bei der Schlaflosigkeit. Nur wurde eben von Ihnen im Eingangsstatement zum Beispiel der unbeherrschbare Stuhldrang auch als wichtiges Merkmal bezeichnet, und da sehen wir eben keinen Unterschied. Das ist einfach ein Faktum, und darüber müssen wir diskutieren. Deshalb arbeiten wir jetzt die Rednerliste ab. Ich lese sie einmal vor, damit hier Unmutsbekundungen und Nervositätsanzeigen einzelner Beteiligter unterbleiben können: Herr Eyding Frau Geier, Frau Grell, Herr Lenzen, Frau Teupen, das ist die Reihenfolge, und dann werden wir uns der Stuhlfrequenz so langsam angenähert haben. – Bitte schön, Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Eine ganz kurze Frage. Die EMA ist ja trotzdem enttäuscht von der Stuhlfrequenzreduktion, die Sie erreicht haben. Ich habe jetzt noch nicht verstanden, was sie eigentlich erwartet hat, also was war der Wert, der angesetzt worden ist in der Studienplanung, der nicht erreicht worden ist und der trotzdem signifikant geworden ist, und liegt die EMA falsch mit der Enttäuschung?

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Das ist natürlich ein großes Wort, Enttäuschung. Die Erwartungshaltung, wenn Sie das jetzt einfach auf Zahlen beziehen, da kann ich mich auch noch einmal wiederholen: Wir haben die Dimension von den anerkannten Somatostatin-Analoga, die wir erreichen können, und ich gehe davon aus, dass Herr Pape bestätigen kann, wie immens die Verbesserung für die Patienten war, als die Somatostatin-Analoga auf den Markt kamen. Daher ist für mich die Frage jetzt nicht, einzuschätzen, weshalb diese Relevanz nicht aussagekräftig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, Nachfrage.

**Herr Eyding:** Es gab doch einen Advice. Sie haben irgendwie einen Advice, der gegeben worden ist, nicht erreicht. Wie war der? Es gab ja offensichtlich ein Gespräch darüber, was für einen Effekt von der EMA als relevant angesehen worden ist. Der ist Ihnen im Advice mitgeteilt worden. Wie groß war der?

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Das kann ich Ihnen nicht sagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, nehmen wir zur Kenntnis. Aber ich bitte noch einmal um Nachsicht, wenn die Zahlen hinterfragt werden. Es sind doch verschiedene Zahlen jetzt im Raum. Herr Pape, noch einmal auch an Sie adressiert: Wir haben gehört zunächst einmal 8 bis 10 am Tag, dann sagen Sie, Durchschnitt ist, glaube ich, maximal dreimal am Tag oder einmal in drei Tagen, so habe ich es nur im Hinterkopf, vier ist im Grunde schon extrem - also man tut sich sehr schwer in der Einordnung eines solchen Effektes von 0,6 und 0,8. Vielleicht können Sie noch einmal den Versuch machen, uns die Relevanz irgendwie zu verdeutlichen? – Herr Pape.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Okay, dann grätsche ich noch einmal dazwischen. Ich habe offensichtlich das nicht ganz klar transportieren können. Also: Bis dreimal am Tag wird als normal eingeschätzt, also vier und über vier wird als pathologisch eingeschätzt; nur die Stuhlfrequenz, wir haben das ja schon auseinandergesortiert. Die Patienten mit dem Karzinoid-Syndrom haben Stuhlgangsfrequenzen, die dann eben zwangsläufig in der Regel vier bis zehn Stuhlgänge pro Tag umfassen. Das gilt sowohl für die Erstlinien-Therapie vor der Initiierung der Somatostatin-Analoga-Therapie als auch dann unter der Situation der

Therapierefraktarität auf dieses Erstlinienregime. Von daher hat die Mehrzahl dieser Patienten fünf und mehr Stuhlgänge.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt frage ich nur, um das einmal ganz deutlich zu machen: Wenn Sie sagen, vier bis zehn, die Mehrzahl fünf bis dann irgendetwas, kann man das in etwa in Prozenten ausdrücken, oder wie sieht das aus? Was ist denn dann, ich sage einmal so, bei der Mehrheit der Extremschnitt, sind das sechs, sieben oder wie ist das? Ich versuche das nur eben greifbar zu machen.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Ich würde sagen, die Mehrheit liegt zwischen fünf und sechs Stuhlgängen pro Tag. Das würde ich jetzt schätzen auf 60 bis 70 Prozent der Patienten. Aber das ist ein Bauchgefühl, ich glaube, da ist noch einmal die Seltenheit der Kondition in Betracht zu ziehen: von fünf pro 100.000 gehen wir aus für neuroendokrine Tumore, funktionelle 20 Prozent davon mit Karzinoid-Syndrom und von denen 20 bis 40 Prozent, dann sind wir so bei zwei pro eine Million, also einer wirklich raren Kondition; dazu kann ich Ihnen keine validen, veröffentlichten Statistiken nennen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Das hilft schon ein Stück weiter, jedenfalls für mein Verständnis. – Frau Geier.

**Frau Geier:** Meine Frage ging ursprünglich auch in Richtung Lebensqualität; das ist ja schon beantwortet worden. Ich habe noch eine zweite Frage, und zwar ist es ja so, wenn wir das einsortieren wollen, „0,8 Stuhlgänge weniger“, was bedeutet das denn, dann ist es interessant, sich noch einmal die Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen anzuschauen. Da fällt auf, dass die Stuhlfrequenz ja schon zu Beginn sehr unterschiedlich war: 5,2 Mittelwert in der Placebogruppe und 6,1 die Stuhlfrequenz in der Interventionsgruppe. Das heißt, wir haben schon einen Effektunterschied, der ungefähr so groß ist wie das, was nachher in der Studie herauskommt. Zudem haben wir prozentual eine sehr unterschiedliche Anzahl an Therapeutika, die Darmtherapeutika werden im Interventionsarm deutlich mehr eingesetzt. Können Sie noch eine Einschätzung abgeben dahingehend, welchen Einfluss die unterschiedlichen Baseline-Charakteristika auf den Effekt haben, den wir dann sehen? Entweder hat die Randomisierung nicht funktioniert, wenn die Gruppen so unterschiedlich sind, oder – – Ja, vielleicht noch eine Einschätzung dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Vielleicht versuche ich einfach einmal durchzugehen. Es ist in der Tat so: Wir sehen im Median zu Baseline fünf gegen 5,5 Stuhlgänge. Das heißt, der Unterschied ist nicht so groß, es liegt an ein paar Patienten in der Verumgruppe, die relativ viele Stuhlgänge haben, maximal zwölf, und wir sind insgesamt in einem Bereich für die Placebogruppe zwischen vier und neun Stuhlgängen, bei der Verumgruppe zwischen vier und zwölf Stuhlgängen. Daraus erklärt sich so ein bisschen die Differenz im Mittelwert; aber im Median liegen sie relativ dicht beieinander. Es ist auch so, dass wir uns ja den relativen Effekt anschauen, das heißt, wir schauen uns erst einmal die Änderung zu Baseline innerhalb jeder Behandlungsgruppe an und dann schauen wir uns an, wie diese Reduktion im Vergleich aussieht. In diesem Vergleich kommen wir eben zu einer Reduktion um im Mittel 0,8 Stuhlgängen, wobei man dazu sagen muss, dass wir uns ja auch noch andere Operationalisierungen dieses Endpunktes angeschaut haben. Zum Beispiel haben wir uns angeschaut den Anteil der Tage, den ein Patient mit einer Reduktion um 1,5 oder mehr Stuhlgängen hatte, und da sehen wir, dass in 50 Prozent der Tage in der Verumgruppe eine Reduktion um mindestens 1,5 Stuhlgänge passiert ist, in der Placebogruppe aber nur in

32 Prozent, das sind 18 Prozent weniger. Wir haben auch noch eine andere Operationalisierung, wo man sich die dauerhafte Response angeschaut hat, das heißt, auch beim Anteil der Patienten, die eine Reduktion um mindestens 30 Prozent hatten in mindestens 50 Prozent des gesamten Studienzeitraums, sehen wir ein relatives Risiko von 2,2, das heißt, in der Verumgruppe hat man eine doppelte Chance, dass man so eine Reduktion erfährt; das ist auch signifikant. Das heißt, wir sehen in diesen Analysen sehr wohl sehr konsistent, dass es eine deutliche Reduktion in den Stuhlgängen gab. Es ist in der Tat so, dass die EMA gerne eine höhere Reduktion der Stuhlgänge gesehen hätte; es ist aber auch so, dass die EMA eine Zulassung ausgesprochen hat. Das hätte sie nicht getan, wenn sie nicht davon überzeugt gewesen wäre, dass es eine Wirksamkeit gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das lassen wir einmal so stehen. Die EMA hätte gern eine höhere Reduktion der Stuhlgänge gesehen, die Patienten auch, aber gut. Jetzt machen wir weiter mit Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Pape, Sie hatten ja hier Karzinoid-Patienten geschildert mit ihrer Gewichtsabnahme, ihren Problemen im Volumenhaushalt, ihren dramatischen Stühlen; aber wenn man sich das untere Ende anguckt, dann sind es eben 3,5 Stühle in der TELESTAR-Gruppe. In der TELECAST-Studie war die Stuhlfrequenz sogar normal, diese Patienten hatten keine Gewichtsabnahme, bezüglich der Stuhlkonsistenz wurde kein signifikanter Effekt erzielt, der Pruritus kann ja, wie Sie geschildert haben, durch den flüssigen Stuhlgang selbst kommen, kann auch durch Gallebeimischung kommen. Das hätte man erheben können, habe ich aber nirgendwo gefunden, dass das ein Parameter war, der hier irgendwo erhoben wurde oder dass man Volumensubstitution gemacht hat, oral oder wie auch immer. Also, diese Patienten mit ihrem Normalgewicht, so etwas habe ich zum Beispiel in meiner gastroenterologischen Zeit überhaupt nicht erlebt, die Patienten hatten wirklich Probleme mit dem Gewicht und hatten ganz andere Stuhlfrequenzen. Wir können das ja hier nicht kleinreden: Im Baseline ist die maximale Stuhlfrequenz bei 9 und in Baseline unter Verum geht es dann auf fast 13 hoch. die Chance, eine Reduktion zu haben, ist also im Verum deutlich höher, und das war ja ein signifikanter Unterschied zu Baseline. Das, was Sie geschildert haben, sind ganz andere, viel schwerer kranke Patienten als hier in den Studien eingeschlossen waren.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Gut, weil Sie mich angesprochen haben, und zumindest wahrscheinlich das pharmazeutische Unternehmen auch eine Meinung dazu hat, würde ich jetzt noch einmal Stellung dazu beziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Wir haben ja auch an unserem Zentrum an der Studie teilgenommen und haben natürlich auch mit der Situation zu tun, dass wir in der Studie bestimmte Studieneinschlusskriterien erfüllen müssen. Da ist numerisch eben  $\geq$  vier Stuhlgänge pro Tag im Durchschnitt das Einschlusskriterium gewesen, und in der Screeningphase musste dieses Einschlusskriterium natürlich getroffen werden. Wir haben trotzdem natürlich Patienten rekrutieren können, die eine Verschlechterung nach initialer besserer Kontrolle unter Somatostatin-Analoga gehabt haben. Das heißt, wir haben eine Refraktarität bei solchen guten Patienten am unteren Ende – nur von denen rede ich in diesem Augenblick –, die aber auch wieder diese Verschlechterung andeuten, so geht es bei allen Patienten los.

Ich denke, im klinischen Alltag, den wir so aus der gastroenterologischen und onkologischen Praxis kennen, „wachen wir erst auf“, wenn der Patient sagt: Ich kann jetzt nicht mehr, ich

gehe jeden Tag auf Toilette und es ist jetzt achtmal am Tag oder neunmal und ich muss zweimal in der Nacht raus. Dann bekommen wir auch in der Routine überhaupt erst dieses Problem transportiert und dann reagieren wir darauf, während, wenn wir natürlich in einem engmaschigen Follow-Up bei den Patienten sind und solche Patienten gezielt rekrutieren für eine Studie, wir solche Patienten natürlich auch in früheren Stadien finden, die die Einschlusskriterien treffen. Auf der anderen Seite haben wir vielleicht am oberen Ende auch einen gewissen Ausschluss oder Verlust an kranken Patienten, weil sie eben zu krank sind oder zu instabil, um überhaupt an einer Studie teilzunehmen oder weil sie noch zusätzlichen Therapieverfahren zugeführt werden mussten und dann natürlich auch nicht im Rahmen der kontrollierten Studie hätten behandelt werden können, weil eben natürlich nur eine Intervention erlaubt ist. Also, ich glaube, das ist schon ein Unterschied – da würde ich Ihnen voll zustimmen – zwischen der klinischen Situation, über die wir überhaupt die Definition des therapierefraktären Karzinoid-Syndrom oder der therapierefraktären Karzinoid-Syndrom-assoziierten Diarrhö definiert haben, und der Situation, in der wir solche Grenzwerte pragmatisch definiert haben, die für die Patienten auch, glaube ich, schon relevant waren. Zumindest würde ich das für unser Zentrum ganz klar sagen so sagen können für die Patienten, die eingeschlossen worden sind; aber da haben Sie natürlich eine gewisse Diskrepanz zwischen dem Studienalltag und der klinischen Situation auch in der Wahrnehmung und in der Betreuung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Pape, vielen Dank, dass Sie es noch einmal angesprochen haben. Wir sind uns ja beide darüber im Klaren, dass die nächtlichen Stuhlgänge eigentlich das Entscheidende sind, gerade bei einer sekretorischen Diarrhö. Insofern sind die Berechnungen des pU zur Häufigkeit tagsüber einfach schlicht falsch, weil man ja die 24 Stunden berechnen muss; man hätte eigentlich auch erheben müssen, wie oft Patienten nachts raus müssen, weil das die Patienten ja häufig sehr quält; das ist ja das, womit der Patient zu mir kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Pape.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Ich würde grundsätzlich sagen, – so haben wir die Patienten in der Studie geführt, – es ist natürlich eine 24-Stunden-Bilanz, die Stuhlfrequenz, die die Patienten angeben. Von daher schließt die Stuhlfrequenz auch die nächtliche Stuhlfrequenz oder den Toilettengang mit ein.

**Frau Dr. Grell:** Aber dann muss ich das nicht auf zwölf Stunden nicht hochrechnen, sondern auf 24 Stunden, und der pU rechnet immer auf zwölf Stunden hoch. Entscheidend ist aber für viele Patienten, ob sie nachts aufwachen und raus müssen, und das ist leider nicht erhoben worden, oder ich habe es nicht gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Helbig.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** An welcher Stelle lesen Sie, dass das nachts jetzt nicht erhoben wurde, dass das keine 24-Stunden-Daten sind?

**Frau Dr. Grell:** Nein, nein, ich meine: Wie oft ist der Stuhlgang nachts, sodass Patienten aufwachen und raus müssen?

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Ja, also da sei noch einmal festgehalten: Es ist keine 12-Stunden-Angabe, sondern es wurde eine tägliche Stuhlfrequenz dargelegt, dass da kein Missverständnis besteht! Wenn Sie als Indikator einschließlich die Nacht auch sehen, denke

ich, das ist jetzt vielleicht eher eine pragmatische Antwort: Natürlich gibt es ganz viele Kriterien, die uns auch interessieren und natürlich, wenn man eine Studie auswertet, sind es noch mehr Kriterien, wo man sagt, diese Daten hätten wir auch noch gern. Aber die Studie muss ja auch praktisch durchführbar sein und von daher denke ich, ist das natürlich jetzt immer eine Information, die spannend ist, aber die wir dann jetzt eben nicht haben.

**Frau Dr. Grell:** Wenn Sie sagen: Jemand muss mit fünf bis sechs Stühlen pro Tag alle zwei Stunden zur Toilette, dann finde ich das über 24 Stunden nicht, dann sind es nämlich vier bis fünf Stunden.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Also – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, nein, das ist mathematisch richtig. Wenn wir die Zwei-Stunden-Frequenz nehmen und fünf- bis sechsmal, dann ist die Schlussfolgerung, die Frau Grell gezogen hat, dass man nur zwölf Stunden betrachtet hat, richtig. Wenn Sie aber sagen: Wir haben 24 Stunden betrachtet und das sind im Schnitt fünf bis sechs Stühle, dann sind die alle vier Stunden, alle 4,5 Stunden und eine separate Auswertung der während der Nachtzeit anfallenden Stühle ist nicht erfolgt. Das kann man einfach so festhalten.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Absolut, genau. Die Verteilung, generell – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ob das wichtig ist oder nicht, einfach einmal so. Okay. – Herr Pape. Wir müssen jetzt langsam vom Stuhlgang noch zum Hepatitis C kommen,

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Okay, ich bremse mich an dieser Stelle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, also, das machen wir hier nicht so oft.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Die Stuhlgangsepisoden oder Toilettengänge während der Schlafphase sind sicherlich sehr störend für die Patienten, aber ich würde sagen, das ist nicht der entscheidende Punkt. Auch in der Tag-, in der Wachphase und in der Tagesaktivitätsphase spielen die Stuhlgänge und die Durchfallepisoden eine Rolle und die Stuhlgangsdauer, die Toilettengangsdauer, natürlich auch. Das wissen Sie genauso wie ich von den Patienten. Das wollte ich eigentlich nur noch einmal hinzufügen. Aus meiner Sicht ist das nicht nur nächtlich, sondern auch diurnal, wenn man so möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt machen wir weiter. Herr Lenzen ist ohnehin dran, dann Frau Teupen, Herr Rasch, Herr Schwenke und Frau Sixtensson; und dann würde ich Schluss der Rednerliste machen, weil ich glaube, wir kommen nicht mehr tiefer zum Problem.

**Herr Lenzen:** Ich glaube, diese Frage nach der Schlafqualität haben wir eigentlich schon, und zwar wenn wir in die Lebensqualitätsfragebögen gehen. Da zeigt sich nämlich ein Nachteil für Schlaflosigkeit für Telotristatethyl. Es zeigt sich außerdem, weil eben ja in der gesamten Diskussion irgendwie die Vermutung aufgekommen ist, es gäbe einen Vorteil in der Lebensqualität, dass es ja eigentlich zwei Nachteile gibt, für Schlaflosigkeit und für krankheitsbedingte Sorgen und einen Vorteil für Diarrhö, also meiner Meinung nach sind das eigentlich mehr Nachteile als Vorteile. Allerdings würde ich gerne noch einmal auf diese letzten beiden Punkte eingehen: Schlaflosigkeit, krankheitsbedingte Sorgen. Es würde jetzt ja nicht ganz fernliegen, da irgendwie eine Depression zu vermuten und Sie scheinen ja auch den Gedanken gehabt zu haben, denn im Laufe des Studienprotokolls, aber erst, als die Studie schon losging, haben Sie ein Screeningprogramm implementiert. Dazu wollte ich fragen: Wie viele Patienten, die an TELESTAR teilgenommen haben, sind eigentlich

komplett auf Depression gescreent worden? Wie beurteilen das die Kliniker auch bei einer langfristigen Gabe dieses Medikamentes, gibt es da jetzt neue Sicherheitsdaten, da ja jetzt vom Wirkmechanismus die Idee, dass eine Depression getriggert werden könnte, nicht völlig fernliegt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? Frau Helbig.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Ist das an uns adressiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. An beide.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Erst einmal zum Hintergrund Wirkmechanismus, Sie hatten es ja gerade schon angesprochen, es handelt sich um Serotonin, einen Botenstoff, der auch im Zusammenhang mit Depression steht. Es gibt zwei Tryptophanhydroxylase [im Körper, einmal im zentralen Nervensystem gebildet und einmal in der Peripherie. Es wurden Untersuchungen gemacht, die gezeigt haben, ob der Wirkstoff auch die Blut-Hirn-Schranke passiert, oral wird der Wirkstoff eingenommen, und in den Untersuchungen konnte man keinen Hinweis finden, dass diese Blut-Hirn-Schranke passiert wird. Das ist auch in der Fachinformation ganz transparent abgebildet. Von daher gibt es prinzipiell erst einmal kein Anliegen oder keine Grundlage, das zu vermuten. Es gab aber einen Stoff in den 1960er-Jahren, einen Wirkstoff, wo also tatsächlich dieses Passieren aufgetreten ist, und deswegen ist man ja auch diesbezüglich sensibilisiert; das ist ganz einfach der Hintergrund. Deswegen hat man sich natürlich das auch auferlegt, denn es geht ja immerhin um ein wichtiges Ereignis, die Depression, dass man darüber auf jeden Fall auch Klarheit haben möchte. Nichts anderes war der Hintergrund; es gab also keinen Anlass zum Wirkstoff, sondern einfach einen Kontext.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Lenzen.

**Herr Lenzen:** Gibt es dazu – jetzt haben Sie ja möglicherweise auch schon etwas länger Erfahrung – auch Pharmakovigilanzdaten? Gibt es dazu jetzt neue Erkenntnisse zum Thema Depression?

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Es gibt keine Ereignisse, die dokumentiert werden mussten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie sehen es genauso, Herr Pape?

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Ich kann es nur soweit bestätigen. Wir haben in der klinischen Anwendung mit den Patienten keinerlei Hinweise auf depressive Verstimmungen über das hinaus, was die Grunderkrankung mit sich bringt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist klar.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Das macht auch ganz klar, dass es wahnsinnig schwierig zu parametrieren und zu objektivieren ist; und darauf war die Studie natürlich überhaupt nicht angelegt. Das, glaube ich, muss man da einschränkend betrachten. Das andere ist: Wir kennen ja von einer ebenfalls nicht zugelassenen Therapie zur Wachstumskontrolle auch depressive Nebeneffekte auch bei diesen Patienten durch Interferon ausgelöst, davon haben wir nicht den Hauch eines klinischen Hinweises gesehen, als Kliniker, als Studienärzte. Ich habe als Sub-Investigator teilgenommen, ich war jetzt nicht in der Planungsgruppe, insofern kann ich Ihnen sozusagen die Änderungen oder Amendments nicht erläutern; aber das kann ich Ihnen aus meiner Erfahrung sagen und auch in der klinischen Anwendung, wir haben ja jetzt auch Patienten in der Betreuung. Da sehen wir diese entsprechenden Probleme nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann jetzt Herr Rasch, Herr Schwenke, dann Frau Sixtensson und Herr Wilke.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich möchte noch einmal ganz kurz auf die Lebensqualität zurückzukommen und auch etwas richtigstellen: Es wurde ja, glaube ich, gesagt, dass keine Unterschiede in der Lebensqualität vorliegen. Wenn ich in die Nutzenbewertung des G-BA schaue, Lebensqualität QLQ-C30, sehe ich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Verumarms zwischen den Studienarmen, das wird auch so hier festgehalten. Darüber hinaus sagt die Nutzenbewertung, die Verbesserung der dominierenden Diarrhö innerhalb der Patienten ist entsprechend einer MID von zehn Punkten auch als klinisch relevant einzuschätzen. Diese Differenz lag bei 16,7 Punkten, im Placeboarm bei 0 Punkten. Also ist dieser Effekt doch offensichtlich nicht nur statistisch signifikant zugunsten des Verumarms, sondern auch klinisch relevant. Das, was gerade Herr Lenzen gesagt hat, bei der Schlaflosigkeit gibt es einen Effekt; der Effekt ist genau in derselben Größenordnung. Wenn man diesen Effekt heranzieht, dann muss man auch den Effekt bei der Lebensqualität bei der Diarrhö heranziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben – das hat Herr Lenzen ja eben auch gesagt – auf der einen Seite die positiven Effekte bei der Diarrhö, wir haben aber den Nachteil bei der Schlaflosigkeit, den hat er in einem Atemzug genannt. Wir haben keine statistisch signifikanten Unterschiede beim zwingenden Stuhlgang, bei der Übelkeit, bei der Verbesserung von gastrointestinalen Symptomen und beim Abdominalschmerz. Das ist aber jetzt schon mehrfach hier erörtert worden. Über die Frage der statistischen Signifikanz ohne Relevanz werden wir am Ende zu befinden haben. Er hat nicht nur die negativen Punkte hier genannt, sondern er hat auch den Vorteil bei der Diarrhö erwähnt. Vor diesem Hintergrund danke ich für den Hinweis, wir haben es noch einmal protokolliert; aber Sie werden aus dem Wortprotokoll ersehen, dass er exakt die Punkte genannt hat. – Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Vielleicht einfach nur noch ergänzend zur Lebensqualität: Was wir eben beim QLQ-C30 gesehen haben, dass es da schon numerische Vorteile gibt, und zwar die numerischen Vorteile im globalen Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion. Der Punkt ist, die Signifikanz wird nicht erreicht, weil die Studie schlichtweg nicht groß genug dafür ist, weil wir ja schon wissen, dass bei der Lebensqualität relativ große Streuung in den Daten herrscht, sodass man keine Signifikanz findet. Als Nachteil sieht man nur die physische Funktion, auf der anderen Seite, aber in der Tat signifikant unterschiedlich ist es nicht, das ist richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Sixtensson und dann noch Herr Wilke.

**Frau Sixtensson:** Ich möchte noch einmal auf die Responderanalysen zurückkommen, die Sie vorhin angesprochen haben. Sie legen Modul 4 ein Responsekriterium von 1,5 Stuhlgängen pro Tag zugrunde, präsentieren hier Responderanalysen, die wir nicht in der Nutzenbewertung dargestellt haben, weil die klinische Relevanz dieses Responsekriteriums nicht dargelegt ist. Hier würde mich noch einmal interessieren, woran Sie diese klinische Relevanz festmachen, und ich möchte noch einmal die Daten in der schriftlichen Stellungnahme ansprechen. Sie präsentieren dazu Ergebnisse unterschiedlicher Responderschwelen und berechnen Hedges'g für die mittlere Anzahl Tage, bei denen ein Ansprechen verzeichnet war. Können Sie kurz noch einmal erläutern, in welchem Kontext

diese Ergebnisse erstellt wurden, welche Studie, TELESTAR, TELECAST, Anzahl Patienten, die Dosis? Diese Angaben fehlen uns hier leider in dieser Darstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Sämtliche Analysen, die wir nachgeliefert haben, beziehen sich auf die TELESTAR Studie, weil da die Patienten komplett dem Anwendungsgebiet entsprechen. Wir haben auf Basis der Bewertung uns noch einmal die Responsekriterien angeschaut und dann noch einmal weiterführende Sensitivitätsanalysen gemacht, um einfach aufzuzeigen, wie wichtig dieser Endpunkt ist. Das Problem dabei ist ja, Sie hatten ja vorgeschlagen, dass man eine Grenze von vier Stuhlgängen absolut sich anschauen sollte, basierend auf den Diarrhöen, die durch zum Beispiel virale Effekte zustande kommen. Herr Pape hatte ja schon ausgeführt, es geht wirklich um die relative Reduktion, weswegen wir dann entsprechend der Responsekriterien, die auch im klinischen Studienreport schon dargestellt sind, nämlich diese 30-Prozent-Reduktion, uns dann noch einmal Responseanalysen angeschaut haben und die auch präsentiert haben. Das Ganze soll dazu dienen, dass Sie in diesem Gesamtkomplex Stuhlfrequenz einen besseren Überblick haben über verschiedene Operationalisierungen hinweg, welcher Vorteil durch das Produkt im Vergleich zu Placebo da ist.

**Frau Sixtensson:** Sie legen hier Sensitivitätsanalysen nur für ein Responsekriterium vor, nämlich für 1,5 Stuhlgänge pro Tag. Für die prozentuale Veränderung zeigen Sie keine Sensitivitätsanalysen. Und wenn ich Sie richtig verstanden haben, zeigt das noch keine klinische Relevanz, nach der wir ja immer noch suchen, diese Responseschwelle. Oder wie bewerten Sie das? Wo wird jetzt die klinische Relevanz Ihrer Responderschwelle angesetzt von den vielen, die Sie hier präsentieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Also zentral ist in der Tat der primäre Endpunkt, so wie er auch im CSR aufgeführt ist. Das ist ein metrischer Endpunkt, nämlich die Stuhlfrequenz insgesamt, wo wir eben diese -0,8 Stuhlgänge haben. Aber das gilt ja insbesondere für die Zulassung. Bei Ihnen oder vielmehr in diesem Prozess, das wissen wir auch, brauchen wir MIDs, – das haben wir heute auch schon mehrfach diskutiert; wir brauchen irgendwelche Grenzen für die klinische Relevanz. In diesem Fall ist es so: Wir haben ja auch im Studienreport diverse Operationalisierungen für eine Response, und wir sehen schon, dass die Responderanalysen, die wir dargestellt haben, in der Gesamtheit, solange es keine validierte MID gibt, schon ein gutes Bild gibt, wie man die klinische Relevanz von diesem Endpunkt einschätzen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wilke.

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Danke. Ich wollte eigentlich nur noch einmal gerade bei dieser Lebensqualitätsdiskussion in Erinnerung rufen, dass es eine Add-On-Therapie ist. Die Patienten waren schon einmal austherapiert. Es ist die 0,8 als zusätzliche Senkung; ist klinisch effektiv. Bei den Lebensqualitätsdaten ist es so, dass der Fragebogen eben nicht spezifisch für diese Indikation ist. Auch bei der Frage zur Grunderkrankung, warum die krankheitsbedingten Sorgen ansteigen, können wir nicht eruieren, ob es vielleicht daran gelegen ist, dass die Patienten sich jetzt zum Beispiel wieder mehr Sorgen über ihre eigentliche Grunderkrankung, den NET-Tumor, machen, weil sie sich verbessert haben beim Karzinoid-Syndrom; das sind Annahmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dazu, und dann nein, ich würde dann auch gerne – – Dann machen wir Sie beide noch und dann Feierabend.

**Herr Lenzen:** Herr Wilke, nur eine Rückfrage. Sie haben ja den EORTC QLQ-GI.NET 21 verwendet, NET steht für neuroendokrine Tumoren. Das klingt jetzt für mich schon nach einem sehr krankheitsspezifischen Fragebogen – –

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Ja, aber er steht nicht für das Karzinoid-Syndrom.

**Herr Lenzen:** Es sind relevante Symptome hier abgefragt worden: Es geht um Flushes, da geht es um alle möglichen gastrointestinalen Symptome. Dies scheint mir das doch auch schon sehr gut abzubilden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell bitte.

**Frau Dr. Grell:** Austherapiert, das ist das Stichwort. Herr Wörmann, die DGHO schreibt, Erhöhung der Dosis wäre eigentlich Firstline, dass man noch einmal spielt mit den Analoga in der Dosiserhöhung. Ich habe mich überhaupt gefragt, inwieweit eigentlich eine optimierte anti-diarrhöische Therapie durchgeführt wurde, das lässt sich schwer entnehmen, sie sind ja auch als RTC-Code bei den anderen Diarrhoika einsortiert. Aber konkret die Frage: Herr Wörmann, haben wir Daten, haben wir Studien zur Dosiserhöhung der DNA-Analoga?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der jetzt ganz aktuellen Leitlinie - es gibt eine ganz neue S-Leitlinie zur neuroendokrinen Tumoren - steht als erstes die Dosiserhöhung drin. Die Amerikaner haben es anderes empfohlen in der Leitlinie. Die meinen, dass man das erst einsetzen sollte, und zwar vor der Dosiserhöhung. Wir haben es anders gesehen, also in Deutschland würden wir erst die Dosisadaptierung von SSA ansehen und dann erst ein neues Präparat einsetzen. Ist noch nicht publiziert, wird auch noch ein paar Monate dauern, weil es erst durch alle Leitlinien, durch alle Gruppen durchgehen muss. Aber, wir haben gerade schon in der Fachgesellschaft von uns aus auch zugestimmt, also, wir würden es genauso machen, wie Sie es anregen, erst Anpassung individuell, eventuell Dosiserhöhung, und dann Zweitlinientherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Damit sehe ich keine Wortmeldungen mehr.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Dürfte ich noch einmal kurz?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich wollte Ihnen jetzt sowieso Gelegenheit geben, abschließend Stellung zu nehmen. – Bitte schön, Frau Helbig, dann machen Sie die Frage noch.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Noch eine Rückmeldung, weil Sie das mit der Hochdosis einordnen wollten: 40 Prozent der Patienten waren unter Hochdosis SSA in der TELESTAR-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell bitte.

**Frau Dr. Grell:** Also das ist ja schwierig nachzuvollziehen, wenn Sie nicht einmal wissen, ob Sie ein Dauerpräparat oder ein kurzwirksames gegeben haben. Das findet sich ja auch im EPAR, dass das leider nicht eruierbar war.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Die Patienten hatten Hochdosistherapie, SSA-Hochdosistherapie, und sie kannten Add-On subkutan, also es gab viele SSA-Optionen, zum Beispiel die Hochdosis und eben auch kurzwirksam, optional, musste nur dokumentiert werden, und dann Add-On Telotristatethyl.

**Frau Dr. Grell:** Daraus schließe ich, dass Sie jetzt mir sagen können, wie viele Patienten unter Dipogel waren und wie viele unter kurzwirksam und in welcher Dosis. Das konnten Sie ja bei der EMA nicht.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** In absoluten Zahlen habe ich es jetzt hier nicht im Kopf für Sie, das können wir gerne nachreichen, aber es ist möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Gut, dann reichen Sie es nach. Wir haben jetzt keine Fragen mehr. Herr Wilke, wenn Sie möchten, letzte Stunde!

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Ja. Vielen Dank, Professor Hecken. Vielleicht auch als kleine Anmerkung: Wir sind übrigens bei einem anderen ATC-Code eingeordnet, Frau Grell, nicht mehr bei Anti-Diarrhöika. Aber ich komme zum Abschlussstatement. Vielen Dank für die Diskussion heute, insbesondere der Input der Fachgesellschaft war sehr wertvoll zur klinischen Relevanz der Ergebnisse. Es war eine spannende Diskussion, Xermelo scheint ein spannendes Medikament zu sein. Mit Xermelo steht eine spezifische, wirksame und sichere Therapie zur Verfügung, welche unserer Meinung nach in der Gesamtschau die Lebensqualität der Patienten durchaus verbessern kann. Jede einzelne Stuhlreduktion stellt für den Patienten mit Karzinoid-Syndrom ein Zugewinn an Lebensqualität dar. Zusammenfassend sind die Mehrwerte tatsächlich von Xermelo ein Zugewinn an Lebensqualität, die Wirksamkeit von Xermelo bezogen auf den klinischen Endpunkt, die Beseitigung eines bestehenden Versorgungsbedarfes, und daraus leiten wir schlussendlich auch den beträchtlichen Zusatznutzen nach wie vor für Xermelo ab. – Vielen Dank für Ihr Interesse und die sehr konstruktive, spannende Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wilke, herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das zu bewerten haben, was sich jetzt hier in der Anhörung ergeben hat. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.28 Uhr