

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Telotristatethyl (Xermelo[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Anwendungsgebiete der zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Serotonin-Biosynthese und Wirkungsweise von Telotristatethyl (in Anlehnung an [6]). TPH: Tryptophan-Hydroxylase, AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (<i>aromatic amino acid decarboxylase</i>)	7
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (aromatic amino acid decarboxylase)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem des Bundes
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CT	Computertomographie
GH	Wachstumshormon
GIP	Gastric Inhibitory Peptide
GEP	Gastroenteropankreatisch
LAR	Long-Acting Release
NET	Neuroendokrine Tumoren
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Summary of Product Characteristics
SSTR	Somatostatin-Rezeptoren
TPH	Tryptophan-Hydroxylase
TRH	Thyreotropine Releasing Hormone
TSH	Thyreoid Stimulating Hormone

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Telotristatethyl
Handelsname:	Xermelo[®]
ATC-Code:	<i>noch nicht zugewiesen</i>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13598269	EU/1/17/1224/001	250 mg	90 Tabletten
- ¹	EU/1/17/1224/002	250 mg	180 Tabletten

¹ Die Packungsgröße von 180 Tabletten bei gleicher Wirkstärke (250 mg) ist zwar in der EU zugelassen, wird aber von Ipsen Pharma nicht auf dem deutschen Markt vertrieben. Daher liegt auch keine PZN-Nummer vor.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Xermelo[®] (Telotristatethyl) ist zugelassen zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analoga-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie [1].

Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptom-Komplex, der durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumoren (NET) entsteht. In diesem Fall spricht man von *funktionellen* NET. NET sind Tumoren, die aus enterochromaffinen Zellen hervorgehen. Diese Zellen produzieren und setzen Botenstoffe frei, die verschiedene Symptome oder Symptom-Komplexe verursachen können. Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen solchen Symptom-Komplex, der durch eine massiv erhöhte Freisetzung von Serotonin in den Blutkreislauf ausgelöst wird. Serotonin wird dabei insbesondere durch metastasierte NET des Intestinums freigesetzt, was zu einer starken, sekretorischen Diarrhö (vermehrter und dünner Stuhlgang) führt, die durch ihre Intensität und Frequenz die Lebensqualität und den Alltag der Patienten stark beeinträchtigt [2, 3]. Weitere häufige Symptome des Karzinoid-Syndroms sind Flush-Anfälle sowie anfallsweise Bronchospasmen mit Asthma-ähnlichen Symptomen. Langfristig entwickelt sich in der Mehrheit der Patienten eine Rechtsherzinsuffizienz (Karzinoid-Herzerkrankung oder Hedinger-Syndrom), die ebenfalls mit der erhöhten Serotoninausschüttung und zudem mit einer schlechten Überlebensprognose in Verbindung steht [4, 5].

Der Wirkstoff Telotristatethyl beeinflusst die Serotonin-Biosynthese und setzt somit am Ursprung des Karzinoid-Syndroms an. Etwa 90 % des menschlichen Serotonins ist in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts lokalisiert. Die verbleibenden 10 % verteilen sich auf Thrombozyten und das zentrale Nervensystem [3]. Serotonin entsteht durch Hydroxylierung und anschließender Decarboxylierung der essentiellen Aminosäure Tryptophan. Für den ersten Reaktionsschritt ist das Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) verantwortlich, welches Tryptophan in 5-Hydroxytryptophan hydrolisiert. Der zweite Reaktionsschritt der Serotonin-Biosynthese, die Decarboxylierung des Zwischenprodukts 5-Hydroxytryptophan zu Serotonin, wird durch das Enzym Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) katalysiert (siehe auch Abbildung 2-1).

Bei Telotristatethyl handelt es sich um einen Inhibitor der TPH (siehe Abbildung 2-1). Die Umwandlung von L-Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan über die TPH ist dabei der Umsatz-limitierende Reaktionsschritt in der Serotonin-Biosynthese. Durch die Hemmung der TPH reduziert Telotristatethyl die Serotoninproduktion und führt auf diese Weise zu einer Verbesserung der Symptome des Karzinoid-Syndroms [1, 6].

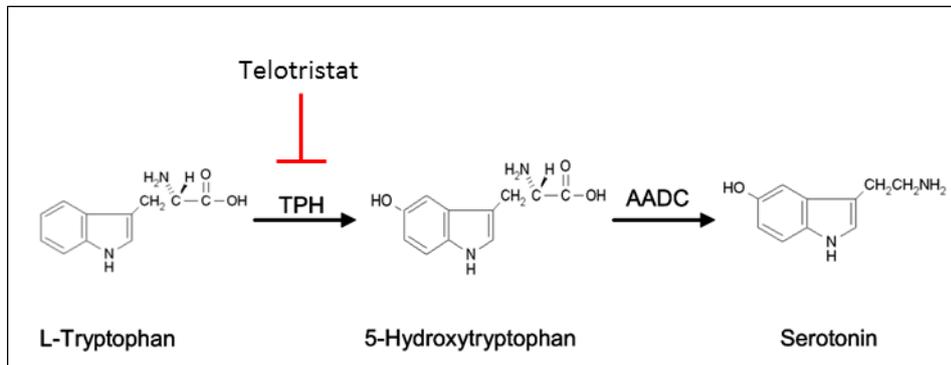


Abbildung 2-1: Serotonin-Biosynthese und Wirkungsweise von Telotristatethyl (in Anlehnung an [6]). TPH: Tryptophan-Hydroxylase, AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (*aromatic amino acid decarboxylase*)

Da Serotonin nicht nur ein wichtiger Neurotransmitter des enterischen Nervensystems (Darmwandnervensystem) sondern auch des zentralen Nervensystems ist, ist es von entscheidender Bedeutung, dass Telotristatethyl die Serotonin-Biosynthese des Nervensystems nicht beeinflusst. Telotristatethyl wurde daher chemisch so konzipiert, dass weder Telotristatethyl noch dessen aktiver Metabolit Telotristat (LP-778902) in klinisch relevanten Dosierungen die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann [7, 8].

Anmerkung zur Benennung des Wirkstoffes

Eine Tablette Xermelo[®] enthält 328 mg Telotristatetiprat. Im Körper wird Telotristatetiprat noch vor Absorption in Telotristatethyl umgewandelt und in dieser Form absorbiert. Im Serum erfolgt dann die Umwandlung zum hauptsächlich aktiven Metaboliten Telotristat. Da sich die Mengenangaben in der Fachinformation (250 mg) und in den Studien auf die Pro-Drug Telotristatethyl, wird im vorliegenden Dossier ausschließlich der Wirkstoffname Telotristatethyl verwendet.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Therapieempfehlungen für die Behandlung des Karzinoid-Syndroms

Die Chirurgie des NET stellt den einzigen kurativen therapeutischen Ansatz dar. Das Karzinoid-Syndrom tritt jedoch häufig bei Patienten mit bereits fortgeschrittenen NET mit

Lebermetastasen auf, für die ein kurativer Eingriff zur vollständigen Resektion nicht mehr möglich ist. Eine Chemotherapie wird bei NET mit Karzinoid-Syndrom begründet nur selten als therapeutische Maßnahme angewandt [9, 10]. Daher werden andere medikamentöse oder nicht-medikamentöse Behandlungen in Erwägung gezogen, um die Tumormasse zu verkleinern oder die Hormonsekretion selbst zu reduzieren. Die Wahl der Therapie richtet sich dabei nach verschiedenen Kriterien, wie der Funktionalität (klinisch auffällige Symptome), dem Differenzierungsgrad und Proliferationsindex, der Primärtumorlokalisation, dem Somatostatinrezeptor-Status, der Wachstumsdynamik des Tumors bzw. der Metastasen im Kurzzeit- und Langzeitverlauf und insbesondere auch nach dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten [11].

Da ein kurativer Ansatz in der Regel nicht möglich ist, ist das primäre Therapieziel in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms eine Besserung der wesentlichen, teilweise sehr belastenden Symptome des Syndroms (insbesondere der Diarrhö) sowie eine Vermeidung der relativ häufig auftretenden und potentiell lebensbedrohlichen Karzinoid-Herzkrankung. Die Symptomkontrolle stützt sich in erster Linie auf eine medikamentöse Therapie mit Somatostatin-Analoga [12, 13]. Somatostatin ist ein inhibitorisches Peptidhormon, welches insbesondere im Hypothalamus aber auch im Gastrointestinaltrakt ausgeschüttet wird und die Freisetzung von Hormonen hemmt [9]. Bei den für die Behandlung des Karzinoid-Syndroms zugelassenen Somatostatin-Analoga handelt es sich um Lanreotid und Octreotid, die als langwirksame Formulierungen 1x pro 4 Wochen appliziert werden (Lanreotid Autogel oder Octreotid LAR, *long-acting release*) [14, 15]. Octreotid steht auch als kurzwirksame Formulierung zur Verfügung, die primär peri-operativ oder als sogenannte „Rescue-Maßnahme“ zusätzlich zu der Depotformulierung für eine zusätzliche Symptomkontrolle in Perioden mit einer besonders schweren Symptomatik eingesetzt wird [13, 16].

In der klinischen Praxis wird beobachtet, dass ein Teil der Patienten von Therapiebeginn an nicht zufriedenstellend auf eine Somatostatin-Analoga-Therapie anspricht und ein anderer Teil, der – möglicherweise in Verbindung mit einer zunehmenden Tumorlast, einer zunehmenden Produktion von Serotonin im Verlauf der Behandlung und/oder einer differentiellen Expression verschiedener Somatostatin-Rezeptor-Subtypen auf den Tumoren – im Verlauf der Therapie nicht mehr zufriedenstellend reagiert [17]. So gibt es zum Beispiel Hinweise, dass etwa 40 % der Patienten, die mit Octreotid LAR behandelt werden, im Verlauf der Erkrankung regelmäßig zusätzliche Arzneimittel zur Behandlung der Symptomatik des Karzinoid-Syndroms einnehmen müssen [16]. In diesen Fällen stehen den Patienten nur wenige (zugelassene) medikamentöse und nicht-medikamentöse oder invasive Behandlungsalternativen zur Verfügung. In der Praxis und in aktuellen Leitlinien wird daher eine Vielfalt an zugelassenen sowie off-label Behandlungsoptionen angewandt bzw. genannt, die den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf widerspiegeln. Die Wahl der Therapie hängt in der Regel von individuellen Parametern des Patienten und des Tumors, dem Gesundheitszustand des Patienten und letztlich auch von der Erfahrung des Arztes und der Verfügbarkeit der Methode ab [12].

Somatostatin-Analoga (off-label)

Wenn Somatostatin-Analoga zur Symptomkontrolle des Karzinoid-Syndroms nicht mehr ausreichen, wird in der Praxis an erster Stelle die Dosiserhöhung einer bestehenden Somatostatin-Analoga-Therapie angewandt (Octreotid LAR bis zu 60 mg anstatt der zugelassenen 10 bis 30 mg 1x pro 4 Wochen bzw. Lanreotid Autogel bis zu 180 mg anstatt der zugelassenen 60 bis 120 mg 1x pro 4 Wochen) oder eine Verkürzung des Intervalls zwischen den Injektionen von alle 4 auf alle 2 bis 3 Wochen vorgenommen, was zum Teil einer Dosisverdopplung entspricht [12, 13, 18, 19]. Beide Maßnahmen sind aber off-label, das heißt, sie entsprechen nicht der zugelassenen Dosierung und dem zugelassenen Therapieregime [14, 15], sind aber gängige Praxis und werden zum Beispiel in klinischen Studien als Standardtherapie eingesetzt [20, 21].

Mit Pasireotid gibt es ein weiteres, neueres Somatostatin-Analogon, welches als mögliche Behandlungsoption zur Symptombehandlung des nicht ausreichend kontrollierten Karzinoid-Syndroms in der führenden europäischen Konsensus-Leitlinie aufgeführt wird [12]. Allerdings ist Pasireotid nicht für die Behandlung des Karzinoid-Syndroms zugelassen und erste Studien zeigen, dass dieses neue Somatostatin-Analogon Octreotid LAR nicht überlegen ist [12, 22, 23]. Zudem zeigen sich unter der Behandlung mit Pasireotid schwere Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hyperglykämien [22, 23].

Kurzwirksame Somatostatin-Analoga

Zugelassen ist eine Zugabe von dreimal täglich kurzwirksames Sandostatin (Octreotid), wenn die Therapie unter Sandostatin® LAR® nicht ausreichend ist. In der Praxis wird hier, wie in der ENETS-Leitlinie beschrieben, häufig eine Dosisescalation mit lang-wirksamen Somatostatin-Analoga (*off-label*, siehe vorheriger Abschnitt) vorgenommen, da diese deutlich einfacher anzuwenden ist als eine dreimal tägliche Injektion [15, 24, 25].

Lokoregionäre ablative Therapien

Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen werden lokoregionäre oder ablative Therapien (u. a. Chemo- oder Radio-Embolisation, Radiofrequenzablation) empfohlen, wenn Somatostatin-Analoga zur Symptombehandlung nicht ausreichen [12, 13, 26]. Diese Therapien reduzieren die Größe des Tumors und somit auch die Hormonsekretion. Da es derzeit keine Studien gibt, um die verschiedenen lokoregionären oder ablativen Therapien oder systemischen Behandlungen zu vergleichen, gibt es noch keine klaren Richtlinien, wann diese Therapieform Anwendung finden soll. Die Wahl der Behandlung basiert derzeit auf individuellen Parametern, wie zum Beispiel die Größe, Verteilung und Anzahl der Leberläsionen, der Grad der Vaskularisierung und letztlich auch die Erfahrung des Arztes sowie die Verfügbarkeit der Methode [12].

Debulking Chirurgie

Debulking Chirurgie (Reduktion der Tumormasse) wird in drei Konsensus-Leitlinien als Alternative zu den lokoregionären Therapien für Patienten mit Karzinoid-Syndrom empfohlen, bei denen die Symptome nicht ausreichend durch Somatostatin-Analoga kontrolliert werden können [12, 27, 28]. In den Konsensus-Leitlinien werden keine klaren

Richtlinien oder Empfehlungen für die Anwendung der Debulking Chirurgie in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms genannt. Laut Fachliteratur sollte eine palliative Chirurgie in Erwägung gezogen werden, wenn eine substantielle Resektion von etwa 80-90 % erzielt werden kann, da eine Reduktion des Tumolvolumens auch im Hinblick auf die Verminderung der Sekretion hormonaktiver Substanzen für den Patienten von entscheidender Bedeutung ist [29, 30]. Da die Diagnosestellung in den meisten Fällen jedoch erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erfolgt, wenn der NET bereits metastasiert hat, ist dieser Therapieansatz nur in etwa 20 % der Patienten möglich [30].

Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (off-label)

Die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) gilt als weitere therapeutische Option in progressiven G1/G2-NET, welche chirurgisch nicht kurativ behandelbar sind und Somatostatin-Rezeptor-positiv sind. G1 und G2 (Grading 1 und 2) beziehen sich dabei auf den Proliferationsgrad des Tumors (siehe auch Modul 3.2).

Die PRRT wird sowohl zur Tumorkontrolle als auch zur Symptomkontrolle empfohlen, sie ist jedoch bisher in Deutschland nicht zugelassen. Derzeit gibt es eine prospektive randomisierte Studie, die PRRT in progressiven NETs des Mitteldarms untersucht, und noch keine evidenzbasierten Richtlinien, wann und bei welchen Patienten PRRT angewendet werden kann [12, 20].

Interferon alpha-2b

Interferon alpha-2b wird in Konsensus-Leitlinien als weitere Behandlungsalternative genannt, die in der Regel als Add-on-Therapie zu Somatostatin-Analoga verabreicht wird [12]. Interferon alpha-2b ist sowohl zur Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und „Karzinoid-Syndrom“ zugelassen [31]. Bei der vorliegenden Evidenz zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms mit Interferon alpha-2b handelt es sich jedoch um Studien mit einem sehr niedrigen Evidenzgrad wie z. B. ältere Fallberichte, retrospektive Studien oder offene Beobachtungsstudien deren Ziel in erster Linie die Untersuchung der Tumorkontrolle war. Die Untersuchung der Symptomkontrolle war in diesen Berichten bzw. Studien – wenn überhaupt – ein sekundäres Ziel [9, 32-37]. Es liegen lediglich zwei randomisierte kontrollierte Studien vor, die jedoch aus unterschiedlichen Gründen nicht geeignet sind, um die Wirksamkeit hinsichtlich einer Symptomkontrolle des Karzinoid-Syndroms abschließend zu bewerten: a) Es nahmen nur sehr wenige Patienten mit Karzinoid-Syndrom an der Studie teil (n=29 von 80 bzw. n=39 von 109 Patienten). b) Es wurde nicht nach Vorhandensein eines Karzinoid-Syndroms stratifiziert. c) Das primäre Studienziel war nicht die Symptom- sondern die Tumorkontrolle. d) Die Anzahl der Stuhlgänge zu Baseline unterschied sich in einer Studie stark zwischen den Behandlungsarmen bzw. in der zweiten Studie lag diese Information nicht vor [38, 39].

Nicht nur aufgrund der schwachen Evidenzlage sondern insbesondere durch das Nebenwirkungsprofil wird Interferon alpha-2b in der Praxis nur selten angewandt. Im Gegensatz zu den Somatostatin-Analoga müssen bei Interferon alpha-2b 15 % bis 20 % der behandelten Patienten die Therapie wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen beenden [9,

38, 39]. Bei den sehr häufig berichteten Nebenwirkungen handelt es sich um Fieber und grippeartige Beschwerden. Laut Fachinformation wird insbesondere vor schwerwiegenden, zentralnervösen Erscheinungen wie Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuchen gewarnt. Besondere Vorsicht ist daher bei bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen geboten sowie bei Patienten mit Substanzgebrauch/- missbrauch [31]. Zudem gibt es eine Vielzahl von Gegenanzeigen wie u. a. vorbestehende schwere Herzerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz) sowie schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden [31]. Es wird geschätzt, dass etwa bis zu 50 % bis 70 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom eine Karzinoid-Herzerkrankung entwickeln, die durch eine Endokardfibrose des rechten Herzens mit Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz charakterisiert ist, und für die dementsprechend Interferon alpha-2b kontraindiziert ist [30, 40]. Interferon alpha-2b weist zudem eine erhöhte Toxizität auf und wird daher oft erst als letzte Therapieoption angewandt, wenn keine der anderen (off-label) Maßnahmen greifen oder keine alternativen Therapien (mehr) in Frage kommen [37, 41-43]

Abschließende Bemerkungen

Das primäre Therapieziel in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms ist eine Besserung der wesentlichen, teilweise sehr belastenden Symptome (insbesondere der Diarrhö) sowie eine Vermeidung der potentiell lebensbedrohlichen Karzinoid-Herzerkrankung. Die Wahl der Therapie ist in der derzeitigen Praxis und den aktuellen Leitlinien sehr vielfältig und individuell abzustimmen. So handelt es sich zum Beispiel bei den lokoregionären ablativen Therapien und der Debulking Chirurgie um invasive Verfahren, die nur durchgeführt werden können, wenn es die Tumoreigenschaften aber auch der Gesundheitszustand des Patienten erlauben. Auch die Durchführung einer PRRT (off-label) ist individuell zu entscheiden, da nur wenige Erfahrungswerte bestehen und Risiken durch Nebenwirkungen bestehen. Unter den medikamentösen Therapieoptionen ist die Therapie der Wahl zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie die Dosiserhöhung (off-label) bzw. Verkürzung des Behandlungsintervalls (off-label) einer bestehenden Therapie mit Somatostatin-Analoga. Durch die Schwere der Erkrankung, die Lebensqualität stark beeinträchtigende Symptomatik und die fehlenden (zugelassenen) Therapiealternativen besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen und sicheren Behandlungsoptionen für NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom, für die eine Behandlung mit Somatostatin-Analoga zur Symptomkontrolle nicht (mehr) ausreicht.

Therapeutisches Spektrum in Deutschland

Für die medikamentöse Therapie des Karzinoid-Syndroms in erwachsenen Patienten sind laut AMIS-Datenbank gegenwärtig drei Wirkstoffe zugelassen: die Somatostatin-Analoga Octreotid und Lanreotid sowie Interferon alpha-2b (siehe Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Anwendungsgebiete der zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe

Wirkstoff	Zulassung gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
Somatostatin-Analoga	
Octreotid Quelle: Sandostatin® (generisch) [44]	„Zur Behandlung von Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z.B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoidsyndroms.“
Octreotid Quelle: Sandostatin® LAR® Monatsdepot [15]	„Behandlung von Patienten mit Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z.B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoidsyndroms.“
Lanreotid Quelle: Somatuline Autogel® [14]	„Therapie klinischer Symptome bei karzinoiden Tumoren.“
Interferone	
Interferon alpha-2b Quelle: IntronA® [31]	„Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und „Karzinoidsyndrom.“

Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel

Somatostatin-Analoga

Das Peptidhormon Somatostatin hemmt die Freisetzung von Hormonen. Somatostatin entfaltet seine biologische Wirkung durch die Bindung an Somatostatin-Rezeptoren, die eine rezeptorspezifische Signaltransduktion aktiviert. Bisher wurden fünf Somatostatin-Rezeptoren (sstr1-5) identifiziert, die sich in ihren Signalwegen sowie zell- und gewebspezifischen Expressionsmustern unterscheiden. In endokrinen Organen und endokrinen Tumoren kommen überwiegend die Subtypensstr2 undsstr5 vor [9].

Somatostatin selbst hat nur eine sehr geringe Halbwertszeit von weniger als 3 Minuten, so dass synthetische Derivate für den therapeutischen Einsatz entwickelt wurden (u.a. Lanreotid und Octreotid) [9].

Octreotid

Der Wirkmechanismus von Octreotid (Sandostatin® LAR® Monatsdepot) wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben [15]:

„Octreotid ist ein synthetisches Oktapeptid-Analogon des natürlich vorkommenden Somatostatins mit gleichartiger pharmakologischer Wirkung, jedoch mit einer wesentlich längeren Wirkungsdauer. Es hemmt die pathologisch erhöhte Sekretion des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wachstumshormons (GH) sowie von Peptiden und Serotonin, die im gastroenteropankreatischen (GEP) endokrinen System produziert werden.

Beim Tier hemmt Octreotid die Freisetzung von GH, Glukagon und Insulin stärker als Somatostatin. Es besitzt zudem eine größere Selektivität für die Suppression von GH und von Glukagon.

Bei gesunden Probanden zeigt Octreotid – wie Somatostatin – die folgenden Wirkungen:

- Hemmung der auf verschiedene Weise (Arginin, Anstrengung, Insulin-induzierte Hypoglykämie) stimulierten GH-Freisetzung.
- Hemmung der postprandialen Freisetzung von Insulin, Glukagon, Gastrin und anderen Peptiden des GEP-Systems, sowie Hemmung der durch Arginin stimulierten Insulin- und Glukagon-Sekretion.
- Hemmung der durch Thyreotropine Releasing Hormone (TRH) induzierten Freisetzung von Thyreoid Stimulating Hormone (TSH).

[...]

Bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems ermöglicht die Behandlung mit Sandostatin LAR die dauerhafte Beherrschung der Symptome der zugrunde liegenden Erkrankung. Bei den verschiedenen gastroenteropankreatischen Tumoren zeigt Octreotid die folgenden Wirkungen:

Karzinomide: Die Anwendung von Octreotid führt im Allgemeinen zu einer Besserung der Symptome, insbesondere von Flush und Diarrhö. In vielen Fällen kommt es auch zu einer Senkung des Serotoninspiegels im Plasma und zu einer verminderten Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Urin. [...].“

Bis auf kleine Änderungen im Wortlaut lassen sich diese Angaben auch in der Fachinformation der kurz wirksamen Form (Sandostatin®), die dreimal täglich gespritzt werden muss, finden [44].

Lanreotid

Der Wirkmechanismus von Lanreotid (Somatuline Autogel®) wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben [14]:

„Lanreotid ist ein Octapeptidanalogen des natürlichen Somatostatins. Wie Somatostatin ist Lanreotid ein Hemmer verschiedener endokriner, neuroendokriner, exokriner und parakriner Funktionen. Lanreotid besitzt eine hohe Bindungsaffinität zu den humanen Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) 2 und 5 und eine geringe Bindungsaffinität zu den humanen Rezeptoren SSTR 1, 3 und 4. Die Aktivität an den humanen Rezeptoren SSTR 2 und 5 ist als der primäre Wirkmechanismus für die Hemmung der GH-Sekretion anzusehen. Lanreotid ist aktiver als das natürliche Somatostatin und zeigt eine längere Wirkdauer. Wie Somatostatin zeigt

Lanreotid eine allgemeine exokrine antisekretorische Wirkung. Es hemmt die Basalsekretion von Motilin, von GIP (gastric inhibitory peptide) und von pankreatischem Polypeptid, hat jedoch keine bedeutenden Auswirkungen auf die Bindung von Sekretin oder die Gastrinausscheidung. Zusätzlich senkt es die Spiegel an Serum-Chromogranin A und urinärem 5-HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure) in GEP-NET-Patienten mit erhöhten Spiegeln dieser Tumormarker. Lanreotid hemmt deutlich den durch Mahlzeiten hervorgerufenen Anstieg des arteriellen Blutflusses im oberen Mesenterium und des portalen venösen Blutflusses. Lanreotid senkt die durch Prostaglandin-E 1 stimulierte Sekretion von Wasser, Natrium, Kalium und Chlorid im Dünndarm deutlich. [...].“

Interferone

Interferon alpha-2b

Der Wirkmechanismus von Interferon alpha-2b (IntronA[®]) wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben [31]:

„Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alpha-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. [...].

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-)Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alpha-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. In-vitro-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität. Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alpha-2b sowohl in vitro als auch in vivo die Virusreplikation. [...].“

Abgrenzung des Wirkmechanismus von Telotristatethyl gegenüber den anderen zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen

Telotristatethyl ist ein Inhibitor der intrazellulären Serotonin-Biosynthese und unterscheidet sich grundlegend im Wirkmechanismus zu den breiter und unspezifischer wirksamen Somatostatin-Analoga sowie Interferon alpha-2b.

Somatostatin-Analoga binden extrazellulär an Somatostatin-Rezeptoren der Tumorzelle und hemmen auf diese Weise die unspezifische Freisetzung von Hormonen wie u. a. Somatotropin, Insulin, Glukagon, Gastrin, vasoaktives intestinales Peptid und Serotonin aus den Vesikeln. Somatostatin-Analoga besitzen zudem eine antiproliferative Wirkung [9], womit sie durch die Verzögerung des Tumorprogresses dazu beitragen, dass weniger Tumormasse gebildet wird, welche letztlich zu verstärkten Symptomen führt.

Interferon alpha-2b bindet extrazellulär an spezifische Zellmembranrezeptoren, löst damit eine komplexe Kette an verschiedenen intrazellulären Prozessen aus und führt zu verschiedenen, unspezifischen zellulären Reaktionen. In der Behandlung von NET bzw. des Karzinoid-Syndroms bei metastasierten NET zeigt Interferon alpha-2b dabei sowohl antisekretorische als auch antiproliferative Effekte [9]. Durch die unspezifische und breite Wirkung von Interferon alpha-2b wird häufig ein breites und zum Teil auch schwerwiegendes Nebenwirkungsprofil beobachtet, das zu einer hohen Rate an Therapieabbrüchen führt [9, 29]. Die vorliegende Evidenz für die Behandlung des Karzinoid-Syndroms mit Interferon alpha-2b hat einen sehr niedrigen Evidenzgrad [9, 35, 37].

Telotristatethyl wirkt spezifisch auf die periphere Serotonin-Produktion, indem es intrazellulär das Umsatz-limitierende Enzym in der Serotonin-Biosynthese, TPH, hemmt. Die Hemmung der TPH in der NET-Zelle führt zu einer Reduktion der peripheren Serotoninproduktion, was zu einer bedeutsamen Verbesserung der Symptome des Karzinoid-Syndroms führt. Weder Telotristatethyl noch dessen aktiver Metabolit Telotristat (LP-778902) können dabei in klinisch relevanten Dosierungen die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Durch den unterschiedlichen Wirkmechanismus im Vergleich zu den Somatostatin-Analoga eignet sich Telotristatethyl insbesondere für Patienten, bei denen sich durch Somatostatin-Analoga keine ausreichende Symptomkontrolle eingestellt hat und für die es bisher keine zufriedenstellende (zugelassene) Behandlungsoptionen gibt [1].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Xermelo ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analagon (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.	ja	18.09.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle wurden der Fachinformation von Xermelo[®] (Telotristatethyl) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurden die Fachinformation von Xermelo[®], firmeneigene Unterlagen sowie ergänzend Fachartikel bzw. internationale Leitlinien hinzugezogen.

Die Identifikation der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erfolgte anhand der AMIS-Datenbank mit den Suchbegriffen „Karzinoidsyndrom“, „Karzinoid-Syndrom“ und „Karzinoid“ (Stand der Abfrage: 04.08.2017).

Für die Beschreibung der Anwendungsgebiete und der Wirkmechanismen anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurden die entsprechenden Fachinformationen hinzugezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ipsen Pharma GmbH (2017): Xermelo[®] 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 10.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. 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.
3. De Ponti F (2004): Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut*; 53(10):1520-35.
4. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM (2008): Carcinoid heart disease. *International journal of cardiology*; 129(3):318-24.
5. 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.
6. Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2015): Investigator Brochure - Telotristat Etiprate (LX1606 Hippurate).
 7. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, Bergsland E, Law L, Banks P, et al. (2014): Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocrine-related cancer*; 21(5):705-14.
 8. Pavel M, Horsch D, Caplin M, Ramage J, Seufferlein T, Valle J, et al. (2015): Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 100(4):1511-9.
 9. Rinke A, Arnold R (2014): Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie*; 32:2-13.
 10. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB (2004): The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine reviews*; 25(3):458-511.
 11. Pavel M (2008): Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes - was gibt es Neues? [Zugriff: 08.12.2016]. URL: <http://gi-oncology.de/download/2008/Abstracts/2-02a%20Pavel.pdf>.
 12. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. (2016): 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*; 103(2):172-85.
 13. Singh S, Asa SL, Dey C, Kennecke H, Laidley D, Law C, et al. (2016): Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer treatment reviews*; 47:32-45.
 14. Ipsen Pharma (2005): Somatuline Autogel® 60 mg/90 mg/120 mg; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 15. Novartis Pharma (1999): Sandostatin® LAR®-Monatsdepot 10 mg/- 20 mg/- 30 mg; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 16. 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.
 17. Hofland LJ, Lamberts SW (2003): The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocrine reviews*; 24(1):28-47.
 18. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, et al. (2014): Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *The oncologist*; 19(9):930-6.
 19. Strosberg J, Weber J, Feldman M, Goldman J, Almhanna K, Kvols L (2013): Above-Label Doses of Octreotide-LAR in Patients With Metastatic Small Intestinal Carcinoid Tumors. *Gastrointestinal cancer research : GCR*; 6(3):81-5.
 20. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. (2017): Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *The New England journal of medicine*; 376(2):125-35.

21. Van Fraeyenhove F, Meireson N, Terriere L, Willemsen P, Kunnen J, Mattelaer C, et al. (2014): High-dose lanreotide in the treatment of poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma: a case report. *Case Rep Oncol*; 7(1):155-63.
22. 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.
23. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, Walter T, Toumpanakis C, Morse MA, et al. (2015): Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug design, development and therapy*; 9:5075-86.
24. Cives M, Strosberg J (2015): The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Drugs*; 75(8):847-58.
25. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN) (2017): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Neuroendocrine Tumors - Version 3.2017
26. 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.
27. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. (2013): Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*; 42(4):557-77.
28. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH, Jr., Hassan MM, Strosberg JR, et al. (2010): NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*; 39(6):784-98.
29. 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.
30. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, Ahlman H, Plockinger U, Wiedenmann B, et al. (2008): Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors - well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*; 87(1):8-19.
31. MSD (2000): IntronA[®] 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2015 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Biesma B, Willems PH, Mulder NH, Verschueren RC, Kema IP, de Bruijn HW, et al. (1992): Recombinant interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers. *British journal of cancer*; 66(5):850-5.
33. Creutzfeldt W, Bartsch HH, Jacobaschke U, Stockmann F (1991): Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and octreotide. *Acta oncologica*; 30(4):529-35.
34. Doberauer C, Mengelkoch B, Kloke O, Wandl U, Niederle N (1991): Treatment of metastatic carcinoid tumors and the carcinoid syndrome with recombinant interferon alpha. *Acta oncologica*; 30(5):603-5.
35. Shah T, Caplin M (2005): Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Biotherapy for metastatic endocrine tumours. Best practice & research Clinical gastroenterology*; 19(4):617-36.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B (2003): Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *The British journal of surgery*; 90(6):687-93.
37. Oberg K (2000): Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion*; 62 Suppl 1:92-7.
38. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. (2003): Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 21(14):2689-96.
39. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Muller HH, Wied M, Zamzow K, et al. (2005): Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 3(8):761-71.
40. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME (2007): Carcinoid heart disease. *Circulation*; 116(24):2860-5.
41. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group EGW (2012): Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 23 Suppl 7:vii124-30.
42. Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, Costa FP (2017): Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol*; 9(2):127-37.
43. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, et al. (2017): The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*; 46(6):707-14.
44. Novartis Pharma (1995): Sandostatin[®] 50 µg, -100 µg, -500µg, -1000 µg; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.