

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Telotristatethyl (Xermelo[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 3 A

Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Klassifikationen der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (NEN)	13
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten für NET aus den identifizierten Quellen	29
Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten für NET aus den identifizierten Quellen	32
Tabelle 3-4: Anteil der Patienten mit NET der Lunge bzw. des Dünndarms in identifizierter europäischer Literatur	35
Tabelle 3-5: Vorgehen zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit Karzinoid-Syndrom	36
Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz des Karzinoid-Syndroms	38
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
Tabelle 3-13: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	60
Tabelle 3-17: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr	61
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	62
Tabelle 3-19: In klinischen Studien berichtete Nebenwirkungen	71
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß CHMP-AR	74

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Frequenz der Symptome des Karzinoid-Syndroms (in Anlehnung an Mamikunian und Kollegen, 2009 [2]).....	15
Abbildung 3-2: Behandlungsoptionen für Patienten mit Karzinoid-Syndrom (in Anlehnung an Riechelmann et al., 2017 und Pavel et al. 2016 [63, 64]).....	21
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung zum Vorgehen zur Herleitung des Anteils der Patienten mit Karzinoid-Syndrom bezogen auf alle NET.....	34
Abbildung 3-4: Vereinfachte schematische Darstellung des Vorgehens zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz der Zielpopulation.....	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AST	Aspartat-Amino-Transferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHMP-AR	Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomografie
DDD	Defined Daily Dose
EG	Europäische Gemeinschaft
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society of Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP-NET	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall

LAR	Long-Acting Release
LCNEC	Large-cell neuroendocrine carcinoma
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich
NANETS	The North American Neuroendocrine Tumor Society
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEC	Neuroendocrine Carcinoma
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokrine Tumoren
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RARECARE	Surveillance of Rare Cancer in Europa
RKI	Robert-Koch-Institut
SCNEC	Small-cell neuroendocrine carcinoma
SEER	The National Cancer Institute`s Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SSA	Somatostatin-Analoga/Analogon
TID	lat. <i>ter in die</i> für die Dosierung <i>3-mal täglich</i>
TPH	Tryptophan-Hydroxylase
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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

Bei Xermelo® (Telotristatethyl) 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. Oktober 2009 erteilt (EU/3/09/661) und mit der Veröffentlichung des EPARs abschließend bestätigt [2, 3].

Um den Status als Orphan Drug zu erlangen, darf gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden sein oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichen Nutzen sein (Kriterium 1b) [4]. Somit muss Xermelo® (Telotristatethyl) einen erheblichen Nutzen für Patienten mit Karzinoid-Syndrom mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie aufweisen, um Kriterium 1b zu erfüllen. Diesen erheblichen Nutzen hat die COMP durch die Vergabe der Orphan Designation bestätigt und wie folgt begründet:

Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptom-Komplex, der durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumoren (NET) entsteht. NET sind sehr seltene Tumoren, die aus enterochromaffinen Zellen hervorgehen. Sie können funktionell und nicht-funktionell sein. Die Funktionalität nimmt mit dem Vorkommen von Metastasen in der Leber zu. Funktionelle NET führen zu einem Symptomkomplex, der u. a. durch eine massive sekretorische Diarrhö und Flush-Anfälle gekennzeichnet ist. Bei Xermelo® (Telotristatethyl) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie, welches sich durch einen unterschiedlichen Wirkmechanismus von bestehenden Therapien abgrenzt. Durch diesen unterschiedlichen Wirkmechanismus bietet sich durch Telotristatethyl eine neue Behandlungsoption für Patienten, für die bestehende Therapien zur Symptomkontrolle nicht (mehr) ausreichen. Für diese Patienten gab es bisher keine zufriedenstellenden (zugelassenen) Therapien. Dieser wertvolle Beitrag zur Patientenversorgung wird von der EMA als „*significant benefit*“ bewertet. Zudem bietet Telotristatethyl eine vereinfachte Darreichungsform im Vergleich zu bisherigen Therapien (Tablette vs. Injektionen) [2].

Für die Bewertung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 gilt:

„Für Arzneimittel, die 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 zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die

Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.“

Die Nummern 2 und 3 nach Satz 3 sind der medizinische Nutzen auf der einen Seite und der medizinische Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der anderen Seite. Das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht gefordert und muss somit an dieser Stelle nicht benannt werden. Die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden. Wie unter Abschnitt 3.1.1 aufgeführt wird, müssen für Orphan Drugs Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Xermelo[®] (Telotristatethyl) wurde der Fachinformation entnommen. Ausführungen zum Orphan Drug Status von Xermelo[®] stammen aus der *Public Summary of Opinion on Orphan Designation*. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35a SGB V, die Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) sowie die Verfahrensordnung des G-BA angegeben.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. EMA (2015): 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 tumours.
3. EMA (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.
4. Europäisches Parlament (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 14.08.2015]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_de.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Ätiologie des Karzinoid-Syndroms

Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptom-Komplex, der durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumoren (NET) entsteht. Die klassischen Symptome des Karzinoid-Syndroms umfassen eine sekretorische Diarrhö, Flush-Anfälle, Unterleibsschmerzen bzw. Krämpfe und mittel- bis langfristig die Entwicklung einer Karzinoid-Herzerkrankung, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht [1-3].

Bei NET handelt es sich um sehr seltene Tumoren, die sich aus endokrinen (hormonproduzierenden) Zellen entwickeln. Die Bezeichnung „neuroendokrin“ beruht dabei auf gemeinsamen tumorbiologischen Eigenschaften endokriner Zellen wie auch Nervenzellen. Etwa zwei Drittel der NET entstehen dabei aus den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts und Pankreas. Sie werden auch unter dem Begriff gastroenteropankreatischen NET (GEP-NET) zusammengefasst. Ein Viertel der NET entstehen im bronchopulmonalen System. Sehr selten werden auch NET des Thymus und der Ovarien beobachtet [4, 5].

NET werden unterschieden in funktionelle und nicht-funktionelle Tumoren. In beiden Fällen werden Hormone und Peptide ausgeschüttet, jedoch entsteht nur bei funktionellen NET ein klinisches Syndrom. So werden zum Beispiel Hormone und Peptide wie Chromogranin, Neurotensin, pankreatisches Polypeptid oder neuronenspezifische Enolase häufig durch nicht-funktionelle NET ausgeschüttet, die keine zusätzlichen klinischen Symptome verursachen. Funktionelle NET sind hingegen gekennzeichnet durch eine massive Ausschüttung von Peptidhormonen und bioaktiven Substanzen in die Blutbahn, die zu klinischen Symptomen und einem klinischen Syndrom führen. Funktionelle NET machen etwa 30 % der NET aus. Die am häufigsten durch die entarteten enterochromaffinen Zellen ausgeschütteten biologisch aktive Substanz ist das vasoaktive Peptid Serotonin, welches in die Blutbahn abgegeben wird und letztlich zum Karzinoid-Syndrom mit den klassischen Symptomen Diarrhö, Flush-Anfälle und mittelfristig zu einer rechtsseitigen Herzerkrankung führt [6-8]. Ein erhöhter Wert des Serotonin-Abbauprodukts 5-Hydroxyindolylessigsäure (5-HIES, engl. 5-HIAA für 5-hydroxyindoleacetic acid), welches mit dem Urin ausgeschieden wird, gilt daher als wichtiges diagnostisches Mittel des Karzinoid-Syndroms. 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin ist in der

klinischen Praxis außerdem ein wichtiger prognostischer Parameter. Wie bereits erwähnt wurde, können erhöhte 5-HIES-Werte zu einer rechtsseitigen Herzerkrankung führen, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung steht.

Das Karzinoid-Syndrom wird in der Regel bei metastasierten NET des Dünndarms (Mitteldarm) beobachtet. Unter den intestinalen NET tritt das Karzinoid-Syndrom am häufigsten bei metastasierten NET des Jejunums und Ileums auf [8, 9]. NET des Vorderdarms (Bronchus, Magen, Pankreas, Duodenum, Gallengang) oder Hinterdarms (distales Kolon, Rektum) werden nur selten mit dem Karzinoid-Syndrom assoziiert [10].

3.2.1.2 Besonderheiten in der Terminologie

Die Klassifikation der NET bedarf besonderer Aufmerksamkeit, da die Einteilung und Terminologie in den letzten Jahren mehrmals geändert wurde und die derzeit aktuelle Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) in der Literatur nicht immer einheitlich verwendet wird.

Historisch bedingt wurden gastrointestinale Tumoren als „Karzinoide“ bezeichnet, die anhand ihres anatomischen und embryologischen Ursprungs in Karzinoide des Vorderdarms (Lunge, Thymus, Magen, Pankreas und Duodenum), Mitteldarms (vom höchsten Punkt der Duodenalschleife bis zum letzten Drittel des Colon transversum) oder Enddarms (distaler Colon und Rektum) eingeteilt wurden. Histologische Besonderheiten wurden in der ursprünglichen Klassifikation nicht berücksichtigt. Der Begriff „Karzinoid“ wurde dementsprechend kontrovers diskutiert. Er reflektiert zum einen nicht das maligne Potential der NET und ähnelt zudem auch stark dem Begriff des „Karzinoid-Syndroms“, welches aber nicht immer Teil der „Karzinoide“ ist [11]. In der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 wurde daher erstmals eine Unterteilung der verschiedenen Tumoren unter Berücksichtigung der Differenzierung vorgenommen. Im Jahr 2010 wurde diese Klassifikation erneut durch die WHO mit den grundlegenden Kriterien der Differenzierung und Proliferation (Unterteilung in Grad G1, G2 oder G3) angepasst (siehe auch Tabelle 3-1). Die Graduierung basiert auf der proliferativen Aktivität ermittelt durch den Ki-67-Proliferationsindex (histologischer Marker) und auf der Mitoserate. Die Klassifikation basiert neben der Histologie auch auf der Tumorgroße, der Morphologie und dem Vorhandensein bzw. der Abwesenheit von (Lymphknoten-) Metastasen. Der Begriff „Karzinoid-Tumor“ wurde durch den Begriff „neuroendokriner Tumor“ (NET) ersetzt und beschreibt G1- und G2-Tumoren. G3-Tumoren sind niedrig differenzierte Tumoren mit einem hohen Proliferationsindex und werden unter dem Begriff „neuroendokrine Karzinome“ (NEC) zusammengefasst. Als Oberbegriff für alle neuroendokrinen Tumoren wurde der Terminus „Neuroendokrine Neoplasien“ (NEN) gewählt [9, 12].

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikationen der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (NEN)

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
Karzinoid	Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor	Neuroendokriner Tumor G1 (Karzinoid)
	Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom	G2
	Gering differenziertes (kleinzelliges) neuroendokrines Karzinom	(klein- oder großzelliges) Neuroendokrines Karzinom G3
Mukokarzinoid gemischtes Karzinoid-Adenokarzinom	Gemischtes endokrin-exokrines Karzinom	Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom
Pseudotumoröse Läsion	Tumor-ähnliche Läsion	Hyperplastisches und präneoplastische Läsion

Quelle: Schott et al., 2011 [13]

Laut der aktuellen WHO-Klassifikation werden gut differenzierte NEN unter dem Begriff G1-NET oder G2-NET zusammengefasst. Bei G1-NET handelt es sich um hoch differenzierte NET mit niedriger Proliferation. G2-Tumoren sind hoch differenzierte NET mit mittlerer Proliferation und als G3-Tumoren werden gering differenzierte (klein- oder großzellige) neuroendokrine Karzinome (NEC) mit starker Proliferation bezeichnet [9, 13]. Laut WHO-Klassifikation können die Begriffe NET und NEN synonym verwendet werden.

In vielen insbesondere älteren Publikationen wird der Begriff „Karzinoid-Tumor“ anstelle von NET noch häufig verwendet. Insbesondere im amerikanischen Sprachraum wird der Begriff „*carcinoid tumors*“ verwendet, um intestinale NET, die ein Karzinoid-Syndrom verursachen können, zu beschreiben. Dieser Begriff bezieht sich jedoch auf eine alte, nicht mehr gültige Klassifikation.

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Telotristatethyl bezieht sich auf die Behandlung des Karzinoid-Syndroms, welches durch funktionelle metastasierte NET verursacht wird.

Es gibt keine geschlechts- oder altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Klassifikation.

3.2.1.3 Natürlicher Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf von Patienten mit Karzinoid-Syndrom ist eng an die Progression des zugrundeliegenden Tumors gekoppelt. Die Tumorgenese von NET ähnelt in der Abfolge der von anderen Tumoren und beginnt mit einer Hyperplasie, gefolgt von Dysplasie, Neoplasie (von gut differenziert zu gering differenziert) und letztlich einer Metastasierung. Die Erkrankung schreitet jedoch im Gegensatz zu anderen Tumoren nur sehr langsam voran [6]. In vielen Fällen wird die Diagnose eines metastasierten NET erst beim Vorliegen einer schwerwiegenden Diarrhö oder Flush-Anfällen gestellt. NET ohne jegliche Symptomatik

werden oft erst als Zufallsbefund entdeckt. Ein Drittel der Patienten mit metastasierten NET weisen eine lange Krankheitsgeschichte mit periodisch wiederkehrenden Bauchschmerzen auf [14]. Das mittlere Alter bei der Diagnose hängt wesentlich von der Lokalisation des Primärtumors ab und liegt in der Regel bei ≥ 65 Jahren [15, 16].

Der klinische Verlauf metastasierter NET variiert stark. Sie können einen hochaggressiven Verlauf nehmen, sind aber meistens und wie im Fall von NET des Dünndarms oft niedrig proliferierende Tumoren mit entsprechend langjährigem Verlauf [1]. In einer retrospektiven Studie mit 137 Patienten mit metastasierten NET wurde eine mittlere Überlebensdauer von 6 Jahren mit einer Spanne von 48 Tagen bis 23,4 Jahren beobachtet [17]. Der Zeitraum von Beginn der Symptome bis zum Tod durch den metastasierten Tumor betrug in weiteren Studien im Durchschnitt etwa 9 Jahre, kann aber auch bis zu 42 Jahre dauern [18-21].

Van der Zwan und Kollegen berichteten für NET-Patienten aus Europa eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 50 %. Dabei zeigten gering differenzierte Tumoren eine sehr niedrige (12 %) und hoch differenzierte Tumoren eine sehr hohe Überlebensrate (64 %). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von NET des Dünndarms, welche häufig mit dem Karzinoid-Syndrom assoziiert sind, lag bei 71 % [15]. In einer deutschen Studie zu GEP-NET lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 63 % bezogen auf den Zeitraum 1998 bis 2006 [22].

Epidemiologische Studien zeigten, dass eine hohe 5-HIES-Konzentration im Urin in NET-Patienten mit einer schlechten Überlebensprognose verbunden ist. In einer prospektiven Studie mit 76 Patienten mit gut differenziertem NET des Mitteldarms hatten Patienten mit einem sehr hohen 5-HIES-Level im Urin (> 20 mmol/mol Kreatinin) eine mediane Überlebenszeit von 33 Monaten im Vergleich zu 90 Monaten bei Patienten mit moderat erhöhten Werten [23]. Diese Daten lassen vermuten, dass Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom eine kürzere Lebenserwartung haben als Patienten mit nicht-funktionellen NET. Auswertungen aus den Daten der SEER-*(Surveillance, Epidemiology, and End Results)* Datenbank des US-amerikanischen *National Cancer Instituts* zeigten ebenfalls, dass Patienten mit Karzinoid-Syndrom eine statistisch signifikante kürzere Überlebensdauer aufweisen (median 5 Jahre, 95 % KI [4,5 – 5,4]) im Vergleich zu Patienten ohne Karzinoid-Syndrom (median 5,6 Jahre, 95 % KI [5,4 – 5,9], Hazard Ratio 1,102 [1,016; 1,194], p-Wert=0,019) [24]. Dies gilt auch und insbesondere für NET-Patienten, die infolge des Karzinoid-Syndroms eine Karzinoid-Herzkrankung entwickeln und dadurch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen (siehe auch Abschnitt 3.2.1.4.3) [3, 25]. Eine Verringerung der erhöhten Serotoninkonzentration im Plasma ist daher ein wichtiges und prognostisch relevantes Behandlungsziel bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom.

3.2.1.4 Symptomatik des Karzinoid-Syndroms

Die Symptomatik des Karzinoid-Syndroms wird in erster Linie durch eine stark erhöhte Serotoninausschüttung funktioneller NET verursacht. Bei den klassischen Symptomen des Karzinoid-Syndroms handelt es sich um eine sekretorische Diarrhö, Flush-Anfälle mit Rötung im Gesicht und am Oberkörper, Unterleibsschmerzen bzw. Krämpfe. Insbesondere die gastrointestinalen Symptome Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen und

Krämpfe werden dabei direkt mit dem stark erhöhten Serotoninspiegel in Zusammenhang gebracht. Eine erhöhte Serotoninfreisetzung steht außerdem mit der Entwicklung einer Karzinoid-Herzkrankung (*Carcinoid Heart Disease* oder Hedinger-Syndrom), die durch eine rechtsseitige Endokardfibrose, eine Fibrosierung im Bereich der Herzklappen und eine daraus resultierende Herzklappeninsuffizienz gekennzeichnet ist, in Verbindung, die sich in der Mehrheit der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf entwickelt. Ein hoher Serotoninspiegel gilt dabei als prognostisch ungünstig für Patienten mit der Karzinoid-Herzkrankung (Abschnitt 3.2.1.4.3) [11, 25-28]. Neben Serotonin können auch andere Hormone eine Rolle in der Entstehung mancher Symptome des Karzinoid-Syndroms spielen, jedoch ist der Zusammenhang noch nicht eindeutig geklärt. Die Symptome des Karzinoid-Syndroms werden in Abbildung 3-1 nach ihrer Häufigkeit zusammengefasst.

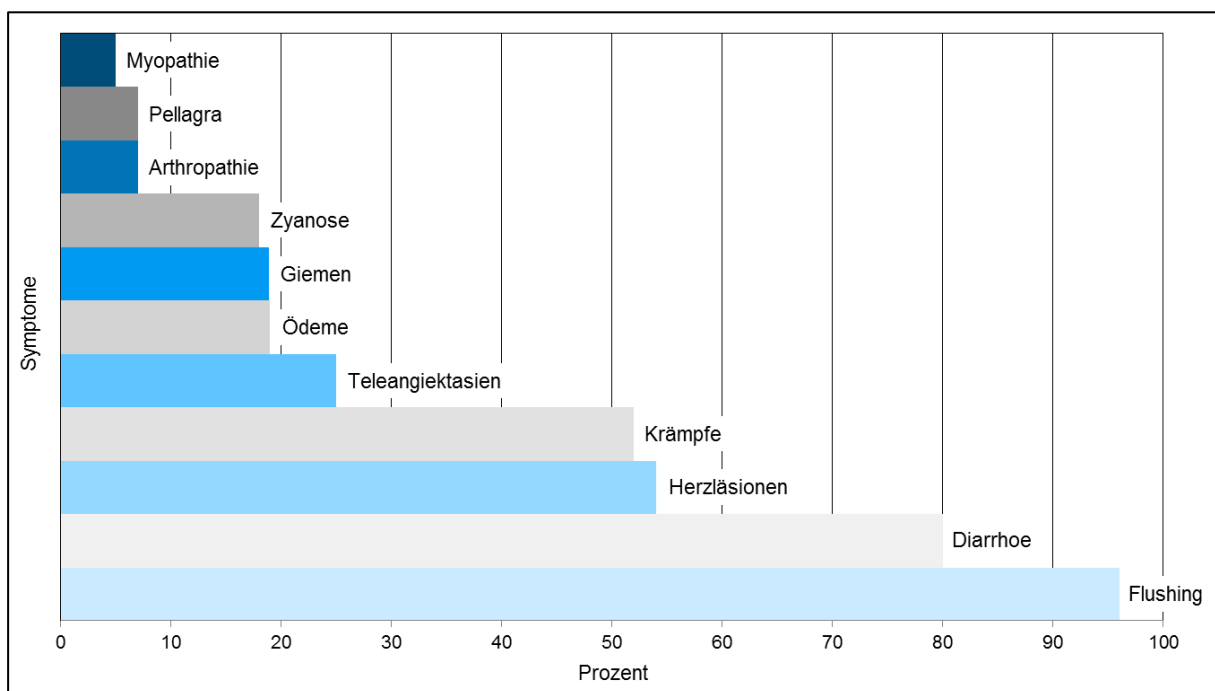


Abbildung 3-1: Frequenz der Symptome des Karzinoid-Syndroms (in Anlehnung an Mamikunian und Kollegen, 2009 [2])

Die Symptome des Karzinoid-Syndroms variieren individuell in ihrem Auftreten sowie in der Intensität und im Timing. Nicht alle Symptome treten in der Regel in einem Patienten gleichzeitig auf [29]. Gleiches gilt für die beiden klassischen Symptome des Karzinoid-Syndroms (Diarrhö und Flush-Anfälle): beide können, müssen aber nicht zusammen auftreten [30]. Das Karzinoid-Syndrom ist eine Erkrankung, die eine chronische Invalidität nach sich ziehen und lebensbedrohlich sein kann und besonders die Lebensqualität der Patienten massiv beeinflusst (Abschnitt 3.2.1.5) [2, 31].

Eine seltene aber lebensbedrohliche Komplikation des Karzinoid-Syndroms stellt die Karzinoid-Krise dar. Als Karzinoid-Krise wird das schlagartige, besonders ausgeprägte Auftreten der Symptome des Karzinoid-Syndroms wie u. a. Flush, Bronchokonstriktion, aber

auch extreme Fluktuationen des Blutdrucks, Arrhythmien und Verwirrtheit oder Stupor, die einige Stunden bis Tage anhalten können, genannt. Die Karzinoid-Krise kann bei Einleitung einer Narkose oder bei Manipulation am Tumor während der chirurgischen Entfernung auftreten. Als Prophylaxe wird daher die Gabe von Somatostatin-Analoga während Operationen empfohlen [9, 10, 32]. Als mögliche Folgeerkrankungen der Karzinoid-Krise können akutes Nierenversagen sowie eine akute Herzinsuffizienz auftreten [33, 34].

Auf die Leitsymptome Diarrhö, Flush-Anfälle und die Karzinoid-Herzerkrankung wird im Folgenden näher eingegangen.

3.2.1.4.1 Diarrhö

Diarrhö tritt bei etwa 80 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom auf. Es handelt sich dabei um eine sekretorische Diarrhö. Diese ist gekennzeichnet durch ein großes Stuhlvolumen und eine erhöhte Elektrolyt- und Wassersekretion ins Darmlumen. In der Folge kommt es zu einer sehr wässrigen Diarrhö, die nicht immer kontrollierbar ist und auch bei einer Nahrungskarenz persistierend ist. Patienten mit Karzinoid-Syndrom haben bis zu 10 Stuhlgänge pro Tag (oder mehr), was verbunden mit einem zwingenden Stuhldrang zu einer erheblichen Einschränkung des täglichen Lebens führt und eine soziale Isolation sowie eine verringerte Lebensqualität zur Folge haben. Die sekretorische Diarrhö bei NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom geht zudem in etwa 50 % der Fälle mit Unterleibsschmerzen bzw. Krämpfen einher [2, 8, 14, 35, 36].

Die Diarrhö beim Karzinoid-Syndrom steht direkt mit der erhöhten Serotoninausschüttung durch metastasierte NET im Zusammenhang. Eine erhöhte Serotoninkonzentration führt zu einer erhöhten Darmmotilität und zu starken Durchfällen sowie Bauchschmerzen. NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom, die unter dieser schweren und zum Teil unkontrollierbaren Diarrhö leiden, entwickeln in der Folge Störungen des Elektrolythaushaltes, es kommt zu einer Gewichtsabnahme und Mangelernährung. Viele Patienten entwickeln durch die psychische Belastung zusätzlich Angststörungen. Die anhaltende Diarrhö wird von den Patienten als das Symptom beschrieben, welches das Wohlergehen und die Lebensqualität der Patienten am meisten beeinträchtigt und sowohl emotionale, soziale als auch körperliche Aspekte des Lebens weitreichend beeinflusst (siehe auch Abschnitt 3.2.1.5) [37-39]. Eine amerikanische Studie mit 663 NET-Patienten zeigte, dass eine erhöhte Stuhlfrequenz bei Karzinoid-Syndrom-Patienten mit Fatigue, Schlafstörungen, Angst, Depressionen, Schmerz und einer verschlechterten sozialen und körperlichen Funktion einherging. Auch diese Patienten zeigten eine Mangelernährung und Gewichtsabnahme. Außerdem berichteten viele Patienten eine soziale Isolation, da insbesondere die unkontrollierbaren Stuhlgänge viele Aktivitäten nicht zuließen [31].

3.2.1.4.2 Flush-Anfälle

Neben der Diarrhö gelten Flush-Anfälle als eines der häufigsten Symptome des Karzinoid-Syndroms. Sie treten bei etwa 70–94 % der Patienten auf [8, 14, 35]. Bei Flush handelt es sich um eine anfallsartige Gesichtsrötung, die sich auf den gesamten Oberkörper ausdehnen kann. In der Regel beginnt der Flush plötzlich und dauert nur Sekunden bis wenige Minuten, häufig

begleitet von brennenden Missempfindungen der Haut und Hitzegefühl bzw. Schweißausbrüchen sowie Herzklopfen [13].

Flush-Anfälle sind gekennzeichnet durch eine leicht rosa bis rötliche bzw. rötlich-violette Färbung des Gesichts, des Oberkörpers und/oder Extremitäten. Die Dauer und Intensität kann variieren. Es gibt kurzlebige Flush-Anfälle, aber auch Anfälle, die länger andauern. Sie können mit einer Teleangiektasie einhergehen und in manchen Fällen wird zusätzlich eine Akrozyanose der Extremitäten, ein Rhinophym der Nase sowie Schwellungen der Haut des Gesichts beobachtet. Flush-Anfälle können durch Alkohol und Lebensmittel, die Tyramine enthalten, wie zum Beispiel fermentierte Nahrungsmittel (Käse), Rotwein, Schokolade oder Erdnüsse, ausgelöst bzw. verstärkt werden. Diese Lebensmittel sind daher zu vermeiden. [1, 14].

Die erhöhte Serotoninausschüttung spielt auch bei der Entstehung Flush-Anfälle eine wichtige Rolle, jedoch können diese auch durch andere Hormone wie zum Beispiel Tachykinine, Prostaglandine oder Noradrenalin verursacht werden [14, 40, 41].

3.2.1.4.3 Karzinoid-Herzerkrankung (oder Hedinger-Syndrom)

Die Karzinoid-Herzerkrankung ist gekennzeichnet durch eine Endokardfibrose des rechten Herzens, die in der Folge zu einer Trikuspidalinsuffizienz und Pulmonalklappenstenose und letztlich zu einer Rechtsherzinsuffizienz führt. Eine erhöhte Serotoninfreisetzung spielt dabei in der Entwicklung der Karzinoid-Herzerkrankung eine sehr wichtige Rolle [11, 25-28]. Patienten mit einer Karzinoid-Herzerkrankung haben 2- bis 4-mal höhere Werte hinsichtlich des Serotonin-Serumspiegels, des Serotoningehalts in Blutplättchen und der 5-HIES-Werte im Urin [27]. Es wird vermutet, dass Serotonin und/oder andere vasoaktive Substanzen, die durch NET freigesetzt werden und über die *vena inferior cava* in das rechte Herz gelangen, die Herzerkrankung mit Plaque-ähnlichen Ablagerungen initiieren. Infolge der fortschreitenden Fibrosierung kommt es im weiteren Verlauf zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie einer Pulmonalstenose. Eine linksseitige pathologische Veränderung an den Herzklappen wird zusätzlich bei etwa 10 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom beobachtet [26].

Die Diagnose einer Karzinoid-Herzerkrankung hat für den Patienten prognostisch eine entscheidende Bedeutung [1]. Durch den sehr langsam wachsenden Tumor und der damit verbundenen langen Krankheitsdauer wird geschätzt, dass sich die Karzinoid-Herzerkrankung im Krankheitsverlauf bei etwa 40–70 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom entwickelt und als die Todesursache für etwa 30–50 % dieser Patienten gilt [11, 25, 26, 42-44]. In einer Studie mit 74 Karzinoid-Syndrom-Patienten wurde beim Vorliegen einer Karzinoid-Herzerkrankung eine 3-Jahres Überlebensrate von 31 % ermittelt im Vergleich zu 68 % bei Patienten, bei denen echokardiologisch keine Hinweise auf pathologische Veränderungen festgestellt werden konnten [45]. In einer prospektiven Studie mit 148 NET-Patienten zeigten Patienten mit der Diagnose einer Karzinoid-Herzerkrankung (n=26) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne diese Diagnose (HR=3,61; 95% KI [1,69; 7,69] p=0,001) [3].

Die Karzinoid-Herzerkrankung wird am häufigsten mit NET des Dünndarms (72 %) in Verbindung gebracht, gefolgt von NET der Lunge (4 %), Dickdarm (4 %) und Pankreas (1 %), Appendix (1 %) und Eierstöcke (1–3 %). Bei 18 % der Patienten mit der Karzinoid-Herzerkrankung wurde NET unbekanntes Ursprungs diagnostiziert. Das mittlere Alter bei Diagnose der Karzinoid-Herzerkrankung lag in dieser Studie zwischen der fünften und siebten Dekade (n=53). In einer weiteren retrospektiven Studie mit 200 Patienten erfolgte die Diagnosestellung einer Karzinoid-Herzerkrankung etwa 1,5 Jahre nach der Tumordiagnose [26].

Die Progression der Karzinoid-Herzerkrankung korrelierte mit erhöhten 5-HIES-Werten im Urin und der Durchführung von Chemotherapien. Dadurch und durch die ungünstige Prognose der Patienten mit der Karzinoid-Herzerkrankung ist neben der Verringerung der Leitsymptome Diarrhö und Flush-Anfälle die Reduktion des erhöhten Plasma Serotonins ein wichtiges Behandlungsziel in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms [43].

3.2.1.5 Einfluss des Karzinoid-Syndroms auf die Lebensqualität

Durch die langsame Tumorprogression und der anhaltenden stark einschränkenden gastrointestinalen Symptomatik hat das Karzinoid-Syndrom erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten [31, 37-39]. NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom zeigten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich schlechtere Ergebnisse als NET-Patienten ohne Karzinoid-Syndrom oder gesunde Populationen [31, 46, 47]. In einer amerikanischen Studie mit 663 NET-Patienten schnitten Patienten mit Karzinoid-Syndrom bei der Erhebung der physischen und psychischen Gesundheit schlechter ab als NET-Patienten ohne Karzinoid-Syndrom. Patienten mit mehr als vier Stuhlgängen pro Tag oder zwei oder mehr Flush-Episoden pro 14 Tage zeigten dabei die gravierendsten Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität [46]. Insbesondere die zum Teil nicht kontrollierbare Diarrhö und den damit verbundenen Schmerzen bzw. Krämpfen wurden von den Patienten als die beeinträchtigendsten Symptome empfunden, die viele (normale) Aktivitäten im Alltag stark einschränken [38].

3.2.1.6 Diagnose des Karzinoid-Syndroms

Das Karzinoid-Syndrom wird in erster Linie durch eine Überproduktion von Serotonin verursacht. Während Serotonin, welches von nicht-metastasierten intestinalen NET produziert wird, in der Regel noch in der Leber abgebaut werden kann, kommt es bei fortgeschrittenen NET mit Lebermetastasen zu einer zusätzlichen massiven Ausschüttung von Serotonin, das den enterohepatischen Kreislauf umgeht und in den großen Blutkreislauf gelangt. Diese massive Serotoninausschüttung verursacht letztlich die typischen Symptome des Karzinoid-Syndroms [10, 48]. Die Symptome entstehen dabei sobald die NET mehr Serotonin produzieren als der Körper abbauen kann. Das freigesetzte Serotonin in der systemischen Zirkulation wird anschließend in seinen Metaboliten 5-HIES abgebaut und mit dem Urin ausgeschieden.

Bei Verdacht auf ein Karzinoid-Syndrom sollte daher als erster diagnostischer Schritt die 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin (5-HIES (Urin)) bestimmt werden. Beim Vorliegen eines

Karzinoid-Syndroms liegt die Sensitivität dieses biochemischen Tests bei bis zu 100 % und die Spezifität bei 85 % bis 90 %. Die Erhebung des 24-Stunden-Sammelurins sollte nur unter einer strikten Nahrungsmiteinschränkung erfolgen, da falsch positive Resultate durch verschiedene tryptophanreiche Nahrungsmittel wie u. a. Bananen, Avocado, Ananas oder Schokolade aber auch durch andere Arzneimittel entstehen können. Entsprechende Nahrungsmittel sollten daher etwa 2 bis 3 Tage vor und während der Durchführung des Tests vermieden werden [13, 49]. Der Normbereich für 5-HIES (Urin) liegt bei 2 bis 8 mg pro 24 Stunden [2]. Die Bestimmung der 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin wird nicht nur zur Diagnose sondern auch zum Krankheits-Monitoring eingesetzt sowie zur Überwachung des Ansprechens von Therapien.

Neuere Studien zeigen, dass neben dem Gold-Standard, dem 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin, auch Plasma 5-HIES als diagnostisches Instrument eingesetzt werden kann, da beide Maße statistisch signifikante Korrelationen zeigten. Diese Korrelation wurde in NET-Patienten, die ursprünglich mittels 5-HIES (Urin) kontrolliert wurden, klinisch validiert. Dabei zeigten Plasma-5-HIES und 5-HIES (Urin) eine ähnliche diagnostische Sensitivität und Spezifität [50, 51]. Weitere Studien zur Validierung der Plasma-5-HIES für den klinischen Alltag sind jedoch noch erforderlich.

Weitere biochemische aber auch bildgebende und histologische Verfahren werden zusätzlich zur Lokalisation, Charakterisierung und Beurteilung der Progression des Primärtumors angewendet. Als Biomarker für die Diagnose eines NET aber auch zum Monitoring der Tumourprogression gilt Plasma-Chromogranin A. Chromogranin A ist ein Protein der sekretorischen Granula neuroendokriner, chromaffiner Zellen, das sowohl durch funktionelle als auch nicht-funktionelle NET gebildet wird und im Blut der NET-Patienten nachzuweisen ist. Plasma-Chromogranin A ist ein sehr sensibler, jedoch gleichzeitig unspezifischer Blut-Parameter, der mit der Tumormasse korreliert und sich daher insbesondere zur Verlaufskontrolle eignet [9, 41].

Neben den biochemischen Diagnosemöglichkeiten werden ergänzend bildgebende Verfahren (Computertomografie, Ultraschall, Magnetresonanz, Endoskopie, Szintigraphie) zur Diagnose des Karzinoid-Syndroms eingesetzt, um den Primärtumor und mögliche Metastasen zu lokalisieren. Echokardiographie wird zudem beim Vorliegen eines Karzinoid-Syndroms routinemäßig eingesetzt, um eine mögliche Karzinoid-Herzkrankung auszuschließen bzw. zu diagnostizieren. Positronen-Emissions-Tomographie wird zunehmend zur Diagnose und Monitoring der Erkrankung eingesetzt [41].

3.2.1.6.1 Charakterisierung der Zielpopulation

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Telotristatethyl entsprechend Abschnitt 4.1 der zugehörigen Fachinformation lautet [52]:

„Xermelo ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analoga (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.“

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Telotristatethyl umfasst somit:

- erwachsene Patienten
- mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö
- mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei dem Karzinoid-Syndrom handelt es sich um eine stark beeinträchtigende Symptomatik, die einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und den Alltag der Patienten hat. Als wichtige Behandlungsziele in der Therapie des Karzinoid-Syndroms gilt daher insbesondere eine Verbesserung der stark beeinträchtigenden Diarrhö, aber auch eine Reduktion der massiven Serotoninausschüttung, um mittelfristige Folgeerscheinungen des Karzinoid-Syndroms zu vermeiden [3, 45, 53]. Es besteht daher für Patienten, für die vorhandene Therapien nicht (mehr) zur Symptomkontrolle ausreichen, ein hoher medizinischer Bedarf.

Übersicht über vorhandene Behandlungsoptionen und therapeutischer Bedarf

Zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Eine kurative Resektion des zugrundeliegenden Tumors ist in der Regel nicht mehr möglich, da das Karzinoid-Syndrom erst bei metastasierten NET auftritt.

Zur medikamentösen Behandlung des Karzinoid-Syndroms bei erwachsenen Patienten mit NET werden in erster Linie Somatostatin-Analoga eingesetzt [54-56]. Somatostatin ist ein inhibitorisches Peptidhormon, welches hauptsächlich 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 alle 4 Wochen intramuskulär appliziert werden (Lanreotid Autogel oder Octreotid LAR, *long-acting release*) [54, 55]. Octreotid steht auch als kurzwirksame Formulierung zur Verfügung, die primär perioperativ oder als sogenannte „Rescue-Maßnahme“ ergänzend zu der Depotformulierung für eine zusätzliche Symptomkontrolle in Perioden mit einer besonders schweren Symptomatik eingesetzt wird und dreimal täglich subkutan appliziert wird [7, 57-59]. Somatostatin-Analoga führen insbesondere zu einer Verbesserung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö und

Flush-Episoden in einer Größenordnung von etwa durchschnittlich 1 bis 2 Episoden pro Tag. Ebenso kommt es in vielen Fällen zu einer Senkung des Serotoninspiegels im Plasma und zu einer verminderten Ausscheidung von 5-HIES im Urin [54, 55, 60, 61].

In der klinischen Praxis wird jedoch beobachtet, dass ein Teil der Patienten von Therapiebeginn an nicht zufriedenstellend auf eine Somatostatin-Analoga-Therapie anspricht und ein anderer Teil der – vermutlich durch eine zunehmende Tumorlast oder durch eine differentielle Expression verschiedener Somatostatin-Rezeptor-Subtypen auf den Tumoren – im Verlauf der Therapie nicht mehr zufriedenstellend reagiert [62]. Etwa 40 % der Patienten, die mit Octreotid LAR behandelt werden, müssen im Verlauf der Erkrankung regelmäßig zusätzliche Arzneimittel zur Behandlung der Symptomatik des Karzinoid-Syndroms einnehmen [57]. Für diese Patienten besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, der in den Leitlinien bisher weitgehend mit off-label Maßnahmen adressiert wird [63].

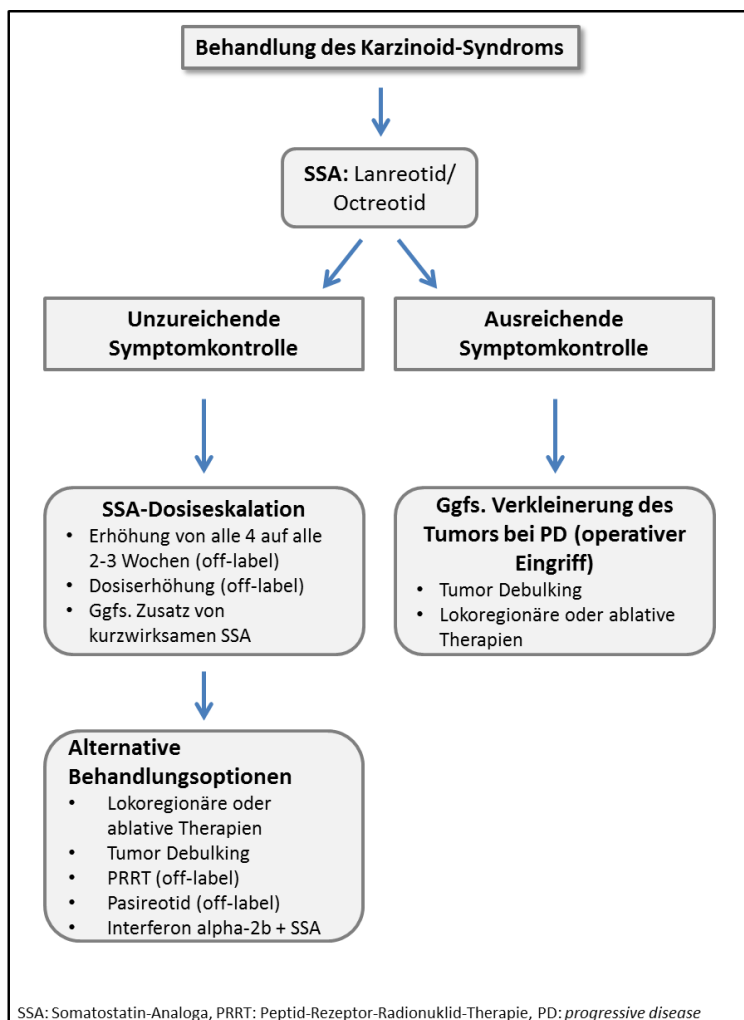


Abbildung 3-2: Behandlungsoptionen für Patienten mit Karzinoid-Syndrom (in Anlehnung an Riechelmann et al., 2017 und Pavel et al. 2016 [63, 64])

Abbildung 3-2 zeigt in einer Übersicht die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten für das Karzinoid-Syndrom welches unzureichend bzw. ausreichend mit Somatostatin-Analoga behandelt werden kann. Die Abbildung gibt außerdem eine Übersicht über die Sequenz der verschiedenen therapeutischen Optionen wieder, die sich insbesondere aus der führenden europäischen Konsensus-Leitlinie, aktuellen Therapiehinweisen bzw. aus der klinischen Praxis ergibt [63, 64]. Telotristatethyl wird in der amerikanischen Leitlinie NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) bereits als erste Therapieoption nach einer unzureichenden Symptomkontrolle durch Somatostatin-Analoga empfohlen [58].

Als Therapie der Wahl, wenn Somatostatin-Analoga zur Symptomkontrolle nicht ausreichen, wird bisher in der klinischen Praxis eine Dosiseskalation mit einer bestehenden Somatostatin-Analoga-Therapie angewandt (Octreotid LAR bis zu 60 mg anstatt der zugelassenen 10 bis 30 mg alle 4 Wochen bzw. Lanreotid Autogel bis zu 180 mg anstatt der zugelassenen 60 bis 120 mg alle 4 Wochen) oder eine Verkürzung des Intervalls zwischen den Injektionen von alle 4 auf alle 2 bis 3 Wochen vorgenommen [7, 63, 65, 66]. Beide Maßnahmen sind aber off-label, das heißt, sie entsprechen nicht der zugelassenen Dosierung und dem zugelassenen Therapieregime [54, 55], sind aber gängige Praxis und werden zum Beispiel auch in klinischen Studien als Standardtherapie eingesetzt [67, 68].

Einige Leitlinien empfehlen zudem die Zugabe von kurzwirksames Sandostatin (Octreotid), wenn die Therapie unter Sandostatin® LAR® nicht ausreichend ist oder bei besonders schwerer Symptomatik. Kurzwirksames Octreotid wird dreimal täglich subkutan appliziert. Hierbei handelt es sich um eine zulassungskonforme Anwendung. In der Praxis wird hier jedoch häufig die Dosiseskalation mit langwirksamen Somatostatin-Analoga bevorzugt (*off-label*, siehe vorheriger Abschnitt), da diese deutlich einfacher anzuwenden ist als eine dreimal tägliche Injektion [55, 58, 59].

Sollte die Dosiseskalation der Somatostatin-Analoga-Therapie zur Symptomkontrolle nicht ausreichen, werden zahlreiche weitere (off-label) medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen genannt, was den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf und den hohen Leidensdruck der Patienten in der vorliegenden Indikation widerspiegelt:

- Bei den nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen, die in Konsensus-Leitlinien in Betracht gezogen werden, wenn Somatostatin-Analoga nicht zur Symptomkontrolle ausreichen, handelt es sich um lokoregionäre oder ablativ Therapien (u. a. Chemo- oder Radio-Embolisation, Radiofrequenzablation) sowie um Debulking Chirurgie (Reduktion der Tumormasse). Das Ziel der nicht-medikamentösen Maßnahmen ist in erster Linie, mit einem operativen Eingriff die Tumormasse zu verkleinern (Tumorkontrolle), um somit indirekt die Symptomatik des Karzinoid-Syndroms zu reduzieren. Klare Richtlinien, Empfehlungen oder vergleichende Studien mit systemischen Behandlungen gibt es bezüglich dieser Therapien jedoch derzeit nicht. Die Wahl der nicht-medikamentösen Therapieoptionen richtet sich daher nach verschiedenen individuellen Kriterien (Bsp.: Lage und Gefäßversorgung des

Tumors/der Metastase) und hängt wesentlich vom allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, von der Erfahrung des Arztes und letztlich auch von der Verfügbarkeit der Methode ab [69].

- Die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) wird als weitere off-label Maßnahme in progressiven G1/G2 NETs, welche chirurgisch nicht kurativ behandelbar und Somatostatin-Rezeptor-positiv sind, angewendet. Die PRRT wird sowohl im Zusammenhang mit einer Tumorkontrolle als auch einer Symptomkontrolle diskutiert, sie ist jedoch bisher in Deutschland nicht zugelassen [63]. Zudem werden solche Verfahren wie die PRRT in der Praxis aufgrund von schweren Nebenwirkungen eher als nachrangige Anti-Tumor-Behandlung eingesetzt. Im Zusammenhang mit dem Karzinoid-Syndrom wird die PRRT lediglich erwogen, wenn es gilt gleichzeitig die Tumordynamik zu behandeln.
- Mit Pasireotid gibt es ein weiteres, neueres Somatostatin-Analogon, welches in der europäischen Konsensus-Leitlinie zur Symptombehandlung des nicht ausreichend kontrollierten Karzinoid-Syndroms aufgeführt wird. Pasireotid ist jedoch nicht zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms zugelassen und erste Studien konnten eine Überlegenheit zu Octreotid LAR nicht zeigen [63].
- Interferon alpha-2b wird in Konsensus-Leitlinien als weitere zugelassene Behandlungsalternative genannt und in der Regel als Add-on-Therapie zu Somatostatin-Analoga verabreicht [63, 70, 71]. In der Praxis findet Interferon alpha-2b durch das ungünstige Nebenwirkungsprofil jedoch nur selten Anwendung. Aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen müssen viele Patienten eine Therapie mit Interferon alpha-2b abbrechen [9, 63, 72]. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) gemäß Fachinformation zählen u. a. Leukopenie, Anorexie, psychiatrische Erkrankungen wie Depression, Schlaflosigkeit oder Angst, Erkrankungen des Nervensystems wie Schwindel oder Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie, vermehrtes Schwitzen oder Entzündungen an der Injektionsstelle [70]. Unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Anwendung“ wird in der in der Fachinformation von Interferon alpha-2b (IntronA[®]) insbesondere vor schwerwiegenden, zentralvenösen Erscheinungen, wie Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuchen gewarnt [70]. In der Praxis wird Interferon alpha-2b durch eine erhöhte Toxizität oft erst als letzte Therapieoption angewandt, wenn keine der anderen (off-label) Maßnahmen greifen oder keine alternativen Therapien (mehr) in Frage kommen [64, 71-74]. Zudem handelt es sich bei der vorliegenden Evidenz zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms mit Interferon alpha-2b 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, 73, 75-79]. 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 und in der zweiten Studie lag diese Information nicht vor [80, 81]. In beiden Studien hat die Toxizität von Interferon alpha-2b zu einer hohen Abbruchrate geführt.

Therapeutischer Stellenwert von Telotristatethyl

Durch die Schwere der Erkrankung, die Lebensqualität stark beeinträchtigende Symptomatik und die fehlenden (zugelassenen) Therapiealternativen besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen, verträglichen und sicheren Behandlungsoptionen für NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom, für die eine Behandlung mit Somatostatin-Analoga zur Symptomkontrolle nicht (mehr) ausreicht [82]. Mit Telotristatethyl steht ein neues Arzneimittel mit einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung, welches diesen therapeutischen Bedarf deckt. Dies spiegelt sich in der amerikanischen Leitlinie der NCCN wider, die Telotristatethyl bereits als erste Therapieoption aufführt, wenn eine unzureichende Symptomkontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie vorliegt [58]. Auch die ENETS und eine evidenzbasierte kanadische Konsensus-Leitlinie berücksichtigten Telotristatethyl bereits vor der Zulassung als eine mögliche, neue therapeutische Alternative in der vorliegenden Indikation [7, 63].

Telotristatethyl wirkt spezifisch auf die Serotonin-Produktion, indem es intrazellulär (in der NET-Zelle) das Umsatz-limitierende Enzym TPH in der Serotonin-Biosynthese hemmt [52]. Die Hemmung der TPH führt zu einer Reduktion der Serotoninproduktion. Die Therapie in der Kombination mit Somatostatin-Analoga wirkt somit auf intrazellulären (Telotristatethyl) als auch extrazellulären (Somatostatin-Analoga) Level, um die systemische Serotonin-Konzentration zu senken, was zu einer bedeutsamen Verbesserung der Symptome des Karzinoid-Syndroms führt.

Durch den neuen Wirkmechanismus eignet sich Telotristatethyl insbesondere für Patienten, bei denen sich durch Somatostatin-Analoga keine ausreichende Symptomkontrolle eingestellt hat. Es wird insbesondere eine Verbesserung der Diarrhö beobachtet, welches aus Sicht der Patienten, das im Alltag am beeinträchtigendsten Symptom darstellt und die Lebensqualität erheblich einschränkt [38]. Telotristatethyl erweist sich zudem als sehr sicheres Arzneimittel. Es wurde chemisch so konzipiert, dass weder Telotristatethyl noch dessen aktiver Metabolit Telotristat in klinisch relevanten Dosierungen die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann [83, 84]. Durch die signifikante Reduktion der Serotonin-Ausschüttung könnte Telotristatethyl auch mittelfristig die Entstehung der Karzinoid-Herzerkrankung verringern, die sich in der Mehrheit der Patienten mit Karzinoid-Syndrom entwickelt und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert wird. Telotristatethyl stellt zudem im Gegensatz zu den Somatostatin-Analoga und

Interferon alpha-2b ein Arzneimittel mit einer einfachen und patientenfreundlichen Anwendung dar (Tablette vs. Injektionen bzw. Pen).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.3.1 Vorüberlegungen und orientierende Literaturrecherche

Bei dem Karzinoid-Syndrom handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, für die nur eingeschränkte Informationen und Quellen zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz zur Verfügung stehen. In der Literatur oder in den Leitlinien finden sich in der Regel Angaben bezüglich der Prävalenz und Inzidenz der NET, jedoch nicht spezifisch für das Karzinoid-Syndrom.

Für die Diagnose „Karzinoid-Syndrom“ gibt es zwar eine ICD-10-Kodierung (E34.0), jedoch ist diese in den Auswertungen des Morbi-RSA nicht enthalten. Laut Krankenhausstatistik gab es für die Diagnose E34.0 im Jahr 2015 insgesamt 46 Fälle [85]. Die Krankenhausstatistik erfasst jedoch nur Hauptdiagnosen bei Entlassungen (inkl. Versterben) aus dem Krankenhaus und es ist nicht davon auszugehen, dass Patienten mit Karzinoid-Syndrom (als Hauptdiagnose) regelhaft stationär behandelt werden. Zudem werden bei der Erhebung der Daten, die versicherten Patienten nicht zwischen privater und gesetzlicher Krankenversicherung unterschieden. Aus diesen Gründen wird für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Karzinoid-Syndroms im Folgenden auf die Prävalenz und Inzidenz der NET zurückgegriffen. Mittels Angaben aus der Literatur zu dem Anteil der NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom wird dann die Prävalenz und Inzidenz des Karzinoid-Syndroms geschätzt.

Orientierende Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz der NET

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der NET wurde eine orientierende Literaturrecherche zu epidemiologischen Daten durchgeführt. Als Suchquellen bzw. Datenbanken wurden Morbi-RSA-Daten, das Krebsregister des Robert-Koch-Instituts (RKI), das deutsche NET-Register, Fachgesellschaften, Orphanet, NICE, G-BA, IQWiG, MEDLINE, Leitlinien sowie in Leitlinien genannte Quellen berücksichtigt. Die Suche beschränkte sich auf Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von NET (alle Entitäten). Einige Publikationen bzw. Quellen bezogen sich in ihren Angaben auf NET eines spezifischen Ursprungs wie z. B. auf die häufig genannten GEP-NET. Diese werden im Folgenden jedoch als Ausgangspunkt zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Karzinoid-Syndroms nicht

berücksichtigt, da das Karzinoid-Syndrom auch bei NET anderen Ursprungs vorkommen kann.

Vorbemerkung zu der ICD-10-Kodierung der NET

Epidemiologische Studien zur genauen Bestimmung von Inzidenz und Prävalenz, aber auch entsprechende Analysen aus Krankenkassendaten, werden generell durch die Tatsache erschwert, dass es derzeit keine exakte und eindeutige Kodierung der NET gibt. Generell wird die Einordnung in zwei Kategorien der ICD-10-Kodierung beobachtet:

- 1) „In-situ-Neubildungen“ oder „Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens“ aus den Kategorien D00.- bis D48.- wie z. B. D37.- Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Mundhöhle und der Verdauungsorgane
oder
- 2) „Bösartige Neubildungen“ (d. h. eindeutig maligne Neubildungen) aus den Kategorien C00.- bis C97.-. Die Neubildungen sind dabei in der ICD-10-Kodierung nach Organbezug geordnet wie z. B. C17.- Bösartige Neubildung des Dünndarms, C18.- Bösartige Neubildung des Kolons, C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge oder bei malignen neuroendokrinen Tumoren zusätzlich C75.- Bösartige Neubildung sonstiger endokriner Drüsen und verwandter Strukturen. So kann als Beispiel eine Kodierung eines NET-Dünndarmkarzinoms mit C17.2 + C75.8 erfolgen.

Diese Beispiele verdeutlichen, dass es eine Vielzahl von Kodierungsmöglichkeiten für NET gibt. Erschwerend kommt hinzu, dass durch diese Vielzahl an Möglichkeiten, verschiedene Institutionen diese Kodierung erfahrungsgemäß auch unterschiedlich handhaben. Aus diesem Grund sind Angaben zu NET, die auf der ICD-10-Kodierung basieren mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet. Dies betrifft u. a. Morbi-RSA-Daten, aber auch Daten aus dem Krebsregister des RKI. Analog gilt dies auch für Daten, die auf der ICD-O-Klassifizierung, die Erweiterung der ICD-10-Klassifizierung für die Spezifizierung von Tumorerkrankungen, basieren.

Ergebnisse der durchsuchten Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der NET

Es wurde in öffentlichen nationalen und internationalen Datenquellen bzw. Datenbanken nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der NET gesucht.

Morbi-RSA: Die Daten des Bundesversicherungsamtes, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden, können aufgrund der oben genannten Problematik der ICD-10-Klassifizierung für NET nicht als verlässliche Quelle zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen werden. Im Morbi-RSA werden zudem die ICD-Diagnosen zu 80 Krankheitsgruppen verdichtet, mit denen weit verbreitete chronische und besonders kostenintensive Erkrankungen identifiziert werden. Es werden Kategorien, aber keine Subkategorien abgebildet, so dass sich keine aufgeschlüsselten Angaben zu den sehr seltenen NET herausfiltern lassen.

Krebsregister: Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI führt die Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen. In der öffentlich zugänglichen Datenbank lassen sich Fallzahlen zu den verschiedenen Kategorien ermitteln, die jedoch nicht nach Subkategorien aufgeschlüsselt ausgegeben werden können. Dies würde zu einer erheblichen Überschätzung der Prävalenz oder Inzidenz der NET führen, da diese pro Kategorie nur einen sehr geringen Teil ausmachen. Daher können die Daten aus dem Krebsregister nicht für die Bestimmung der Prävalenz oder Inzidenz der NET herangezogen werden.

Deutsche NET-Register: Das deutsche NET-Register (www.net-register.org) hat eine Publikation herausgebracht, in der 2009 Patienten aus 35 deutschen Zentren im Zeitraum von 1999 bis 2010 analysiert wurden [86]. Bei diesem Register handelt es sich jedoch nicht um ein meldepflichtiges Register, so dass es sich bei den Angaben vermutlich um eine Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz handelt und sich somit keine belastbaren Aussagen für Deutschland ableiten lassen. In dieser Publikation wird zwar auf eine Inzidenz von 2 bis 4 pro 100 000 Einwohner pro Jahr verwiesen, jedoch wird keine Quellenangabe zu dieser Angabe gemacht und es fehlen Informationen zum Bezugsland.

Fachgesellschaften: Über die Fachgesellschaften NANETS (*North American Neuroendocrine Tumor Society*) und ENETS (*European Neuroendocrine Tumor Society*) wurden mehrere Konsensus-Leitlinien identifiziert, die Angaben zu der Prävalenz und Inzidenz der NET machen bzw. auf weiterführende Literatur verweisen. Die meisten Angaben beziehen sich auf Auswertungen aus den Daten der SEER- (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) Datenbank des US-amerikanischen *National Cancer Instituts* sowie auf Angaben aus dem norwegischen Krebsregister. Die relevanten Treffer bzw. Primärquellen werden in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 dargestellt.

Orphanet: Im Onlineportal Orphanet (www.orpha.net), das von der EU-Kommission geführt wird und Angaben zu seltenen Erkrankungen veröffentlicht, gibt es zwar einen Eintrag zu „*carcinoid tumor and carcinoid syndrome*“ (ORPHA: 100093), jedoch verweist dieser lediglich auf eine Publikation, die sich auf GEP-NET beschränkt [8]. Zu „*neuroendocrine tumor*“ bzw. NET findet sich ebenfalls ein Eintrag (ORPHA: 877). In diesem Eintrag wird eine Prävalenz von 1 zu 100 000 angegeben. Bezugsland und Quelle zu dieser Angabe bleiben jedoch unklar. Es wird am Ende des Eintrags zwar auf eine Publikation verwiesen, jedoch bezieht sich diese auf NET in Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen [87]. In dieser Quelle wird jedoch auch keine Prävalenz von 1 zu 100 000 berichtet. Aus diesem Grund und da sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf Erwachsene bezieht, wird diese Angabe nicht für die Schätzung der Prävalenz der NET in Deutschland herangezogen.

NICE: Über das britische NICE konnten lediglich Angaben zu Gastroentero-NET (bis zu 2700 Patienten) und zu NET des Pankreas (bis zu 900 Patienten) identifiziert werden, zu denen es jedoch keine Quellenangaben gibt [88].

G-BA und IQWiG: Über die Internetportale des G-BAs und des IQWiGs werden keine Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz der NET identifiziert.

Sonstige Quellen: Über MEDLINE wurden die bereits über die Fachgesellschaften ermittelten Publikationen zu der amerikanischen SEER-Datenbank sowie zum norwegischen Krebsregister identifiziert [89, 90]. Eine epidemiologische Studie zu NET in Deutschland wurde identifiziert, jedoch bezog sie sich ausschließlich auf GEP-NET, so dass sie zunächst für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der NET nicht herangezogen wurde [22]. Des Weiteren wurden eine Studie des niederländischen Krebsregisters sowie eine europäische Studie (RARECARE-Projekt) identifiziert [15, 16]. Die genannten sowie weitere relevante Treffer werden in Tabelle 3-2, Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4 gelistet sowie im Fließtext genannt.

Fazit der orientierenden Literaturrecherche

Für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz wurden ausschließlich publizierte Studien identifiziert, die sich über Leitlinien und Querverweise ergeben haben. Zur Erhöhung der Aussagekraft wurden hierbei insbesondere aktuelle Studien (Publikation nicht älter als 10 Jahre) herangezogen, deren Angaben auf großen Kohorten basieren.

Publizierte Studien zur Prävalenz und Inzidenz der NET in Deutschland wurden nicht identifiziert.

3.2.3.2 Prävalenz und Inzidenz der NET

Für die **Prävalenz** des Karzinoid-Syndroms, welches nicht ausreichend durch Somatostatin-Analoga kontrolliert werden kann, ergibt sich aus den identifizierten Quellen eine Spanne von **0,41 bis 1,48 pro 100 000 Einwohner**. Für die **Inzidenz** des Karzinoid-Syndroms, welches nicht ausreichend durch Somatostatin-Analoga kontrolliert werden kann, ergibt sich die Spanne von **0,05 bis 0,22 pro 100 000 Einwohner**.

Im Folgenden wird die genaue Herleitung der genannten Prävalenz und Inzidenz ausführlich beschrieben und begründet.

Prävalenz der NET

In der orientierenden Literaturrecherche wurden vier größere Publikationen (> 15.000 Patienten) zur Epidemiologie der NET in Europa identifiziert [15, 16, 89, 91]. Lediglich eine dieser Studien macht jedoch auch Angaben zur Prävalenz [15]. Bei dieser Studie handelt es sich auch um die größte epidemiologische Studie aus Europa mit über 20.000 NET-Patienten. Außerdem wurden zwei Publikationen zu der bereits erwähnten SEER-Datenbank aus den USA identifiziert [90, 92], die zur Vollständigkeit ebenfalls in Tabelle 3-2 gelistet werden. Da im vorliegenden Dossier Prävalenzangaben für Deutschland geschätzt werden sollen, werden die Daten aus Europa bevorzugt für eine Schätzung herangezogen.

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten für NET aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Prävalenzrate	Kommentar
Europa			
Europa <i>Surveillance of Rare Cancers in Europa (RARECARE)</i>	Van der Zwan et al., 2013 [15]	20 pro 100 000 Einwohner	Geschätzte Prävalenz bezogen auf das Jahr 2008 (Angabe bezogen auf nicht-pulmonale NET)
	Van der Zwan et al., 2013[15] Caldarella et al., 2011 [93]	26,9 pro 100 000 Einwohner	Annahme: 25,7 % der NET sind pulmonale NET; die Angaben von Van der Zwan et al., 2013 beziehen sich auf nicht-pulmonale NET, die folglich 74,3% aller NET ausmachen (nähere Erläuterung im nachfolgenden Fließtext)
USA			
USA <i>The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)</i>	Yao et al., 2008 [90]	35 pro 100 000 Einwohner	Bezogen auf das Jahr 2004: <i>29-year limited-duration prevalence</i>
	Dasari et al., 2017 [92]	48 pro 100 000 Einwohner	Bezogen auf das Jahr 2012: <i>20-year limited-duration prevalence</i>

Bei der europäischen Studie handelt es sich um Daten aus dem RARECARE-Projekt. RARECARE ist ein von der Europäischen Union gefördertes Projekt zur Überwachung seltener Krebserkrankungen. In diesem Projekt wurden Daten zwischen 1978 und 2002 aus 76 beteiligten Krebsregistern erfasst. Für die vorliegende Studie wurde die NET-Einteilung nach den WHO-Richtlinien aus dem Jahr 2000 verwendet (Tabelle 3-1) und 20 994 Patienten mit NET identifiziert. Auf Grundlage dieser Daten wurde für Europa eine Prävalenz von 20 pro 100 000 Einwohner für das Jahr 2008 geschätzt [15].

Bei vielen der identifizierten Studien zur Epidemiologie der NET fällt bei Betrachtung der eingeschlossenen diagnostischen Kodierungen auf, dass neuroendokrine Karzinome (NEC oder G3 pulmonale NET) nicht berücksichtigt werden. Gründe für den Ausschluss sind begründet in der unterschiedlichen Ätiologie und histologischen Eigenschaften im Vergleich zu anderen NET [89, 94]. Auch die geschätzte Prävalenz von 20 pro 100 000 Einwohner bezieht sich auf nicht-pulmonale NET [15]. Da das Karzinoid-Syndrom jedoch insbesondere bei NET der Lunge und des Dünndarms vorkommt, wurden die Prävalenzangaben für Europa für die vorliegende Schätzung extrapoliert:

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu dem Anteil der pulmonalen NET in Europa: 25,7 % (Italien [93]), 21,0 % (Norwegen [89]) oder 12,7 % (Niederlande [16]). Zur Schätzung der Prävalenz aller NET wurde die höchste Schätzung (konservativer Ansatz) der italienischen Studie verwendet, nach der pulmonale NET etwa 25,7 % aller NET ausmachen [93]. In den USA (27 %) oder Kanada (25 %) werden ähnliche Raten berichtet [89, 94]. Somit entsprechen nicht-pulmonale NET 74,3 % aller NET und es ergibt sich folglich eine Prävalenz für NET (alle Entitäten) von 26,9 pro 100 000 Einwohner (ausgehend von der Prävalenz von 20 pro 100 000 Einwohner für nicht-pulmonale NET).

In den USA werden tendenziell höhere Prävalenzangaben beobachtet. Die Angaben aus den USA basieren auf Daten aus der SEER- (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) Datenbank des US-amerikanischen *National Cancer Instituts*. Dieses Register umfasst diagnostizierte Fälle zwischen 1973 und 2004. Es wurden 35 618 Patienten mit NET identifiziert. Für 2004 wird eine Prävalenz von 35 pro 100 000 Einwohner (Prävalenz bezogen auf 29 Jahre) und für 2012 eine Prävalenz von 48 pro 100 000 Einwohner (Prävalenz bezogen auf 20 Jahre) für alle NET genannt [90, 95].

Die Gründe für die Unterschiede in der Prävalenz der NET zwischen Europa und den USA liegen vermutlich zum Teil in der Aktualität der Angaben. Während es sich bei den Daten aus den USA um sehr robuste und aktuelle Angaben aus dem Jahr 2012 handelt, bezieht sich die europäische Schätzung auf die Diagnose von NET-Patienten aus den Jahren 1978 bis 2002. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird zur Schätzung der Prävalenz für Deutschland eine Spanne aus der europäischen und der amerikanischen Prävalenz gebildet. Es wird somit angenommen, dass eine Prävalenz von **26,9 bis 48 pro 100 000 Einwohner** die bestmögliche Schätzung für Deutschland darstellt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Angabe mit einer hohen Unsicherheit behaftet ist. Diese Unsicherheit ist begründet durch eine limitierte (und zum Teil nicht aktuelle) Datenlage der sehr seltenen Erkrankung, fehlende Angaben aus Deutschland, das Fehlen einer einheitlichen Kodierung, die uneinheitliche Benennung der NET in der Literatur (siehe auch Abschnitt 3.2.1.2) und letztlich durch die Schätzung der Gesamtprävalenz anhand von Angaben zu pulmonalen NET aus einer anderen Population.

Inzidenz der NET

Zur Schätzung der Inzidenz der NET wurden drei Publikationen aus Europa (Norwegen, Niederlande, Europa) und zwei Publikationen aus den USA, die sich beide auf die SEER-Daten beziehen, identifiziert (Tabelle 3-3).

Die Daten zur Inzidenz der NET aus Norwegen basieren auf den Auswertungen des norwegischen Krebsregisters, welches zwischen 1993 und 2004 insgesamt 2030 diagnostizierte NET-Patienten eingeschlossen hat. Aus diesen Daten ergab sich eine altersadjustierte jährliche Inzidenzrate von 3,24 pro 100 000 Einwohner. In dieser Studie wurden NEC der Lunge jedoch nicht berücksichtigt [89].

Die Daten zur Inzidenz der NET aus den Niederlanden basieren auf den Auswertungen des niederländischen Krebsregisters, welches zwischen 1990 und 2010 insgesamt 47 800

diagnostizierte Patienten mit NET eingeschlossen hat. Für 2004 wurde eine altersadjustierte jährliche Inzidenzrate von 4,9 pro 100 000 Einwohner berichtet. In dieser Studie wurden alle NET berücksichtigt [16].

Bei der dritten Studie handelt es sich um Daten aus dem bereits erwähnten europäischen RARECARE-Projekt. Im Rahmen dieses Projekts wurden zwischen 1978 und 2002 insgesamt 20 994 Patienten mit NET eingeschlossen. Aus diesen Daten ergab sich eine jährliche Inzidenzrate von 2,5 pro 100 000 Einwohner [15]. Bei dieser Schätzung wurden jedoch pulmonale NET nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund wurde die Inzidenz entsprechend zu dem Vorgehen bei der Prävalenz extrapoliert: 25,7 % aller NET machen pulmonale NET aus [93]. Somit entsprechen nicht-pulmonale NET 74,3 % aller NET, woraus sich eine Inzidenz für NET (alle Entitäten) von 3,4 pro 100 000 Einwohner ergibt. Diese Angabe ist jedoch mit einer hohen Unsicherheit behaftet, da die Annahme getroffen wurde, dass sich der Krankheitsverlauf der pulmonalen NET wie der der NET anderen Ursprungs verhält.

Wie bereits beschrieben wurde, beziehen sich die Prävalenzangaben aus den USA auf Daten der SEER-Datenbank mit 35 618 NET-Patienten. Für 2004 wird eine jährliche Inzidenz von 5,25 pro 100 000 Einwohner und für 2012 von 6,98 pro 100 000 Einwohner angegeben. Die beobachtete steigende Inzidenz wurde im Wesentlichen auf eine verbesserte Diagnostik zurückgeführt [90, 95].

Wie auch bereits bei der Schätzung der Prävalenz ausgeführt wurde, liegen die Gründe für die Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz der NET zwischen Europa und den USA vermutlich in der Aktualität der Angaben. Während es sich bei den Daten aus den USA um robuste und aktuelle Angaben aus dem Jahr 2012 handelt, bezieht sich die europäische Schätzung auf die Diagnose von NET-Patienten von 1990 bis 2010. Ob ein ähnlicher steigender Trend auch für Europa zutrifft, ist jedoch unklar.

Die unterschiedlichen Angaben zur Inzidenz der NET spiegeln die limitierte und zum Teil nicht aktuelle Datenlage, Unklarheiten in der Kodierung, die uneinheitliche Benennung der NET in der Literatur (siehe auch Abschnitt 3.2.1.2) und letztlich auch die Seltenheit der Erkrankung wider. Um diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird analog zum Vorgehen der Prävalenz-Schätzung eine Spanne aus den Angaben aus Europa und den USA gebildet. Somit ergibt sich für die Inzidenz der NET eine Spanne von **3,24 bis 6,98 pro 100 000 Einwohner**. Es wird angenommen, dass dies die bestmögliche Annäherung an die Inzidenz der NET in Deutschland darstellt, die jedoch aufgrund der oben genannten Gründe mit einer hohen Unsicherheit behaftet ist.

Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten für NET aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Inzidenzrate (pro Jahr)	Kommentar
Europa			
Norwegen <i>Norwegian Registry of Cancer</i>	Hauso et al., 2008 [89]	3,24 pro 100 000 Einwohner	Diagnostizierte Fälle zwischen 1993 und 2004 Jährliche Inzidenzrate, altersadjustiert zu der Standardbevölkerung der USA im Jahr 2000
Niederlande <i>Netherlands Cancer Registry</i>	Korse et al., 2013 [16]	4,9 pro 100 000 Einwohner (2010) ¹	Diagnostizierte Fälle zwischen 1990 und 2010 Jährliche altersadjustierte Inzidenzrate
Europa <i>Surveillance of Rare Cancers in Europa (RARECARE)</i>	Van der Zwan et al., 2013 [15]	2,5 pro 100 000 Einwohner (<i>crude rate</i>)	Diagnostizierte Fälle von 1995-2002 Jährliche Inzidenzrate (Angabe bezogen auf nicht-pulmonale NET)
	Van der Zwan et al., 2013 [15] Caldarella et al., 2011 [93]	3,4 pro 100 000 Einwohner	Annahme: 25,7 % der NET sind pulmonale NET; die Angaben von Van der Zwan et al., 2013 beziehen sich folglich auf nicht-pulmonale NET, die 74,3% aller NET ausmachen
USA			
USA <i>The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)</i>	Yao et al., 2008 [90]	5,25 pro 100 000 Einwohner (2004)	Diagnostizierte Fälle zwischen 1973 und 2004 Jährliche Inzidenz, altersadjustiert zu der Standardbevölkerung der USA im Jahr 2000
	Dasari et al., 2017 [92]	6,98 pro 100 000 Einwohner (2012)	Diagnostizierte Fälle zwischen 1973 und 2004 Jährliche Inzidenz, altersadjustiert zu der Standardbevölkerung der USA im Jahr 2000

¹ In dieser Studie wurden Daten zu G1-NET, G2-NET, G3-LCNEC (*large cell neuroendocrine carcinoma*) und G3-SCNEC (*small cell neuroendocrine carcinoma*) erfasst. Die G3-SCNEC wurden in den meisten der epidemiologischen Studien zu NET ausgeschlossen. Da dies bei den im vorliegenden Dossier betrachteten Studien auch der Fall ist, wird hier (sowie auch in der Publikation) die Inzidenzrate für G1-NET, G2-NET und G3-LCNEC (ohne G3-SCNEC) angegeben [16].

Übertragbarkeit der geschätzten Prävalenz und Inzidenz der NET auf Deutschland

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus Deutschland liegen lediglich aus dem NET-Register sowie aus einer Publikation zu GEP-NET vor. In dem deutschen NET-Register wurde von 1999 bis 2010 insgesamt 2009 NET-Patienten eingeschlossen [86]. Dies entspräche einer Prävalenz von 2,4 pro 100 000 Einwohner bei einer Bevölkerungszahl von 81,75 Millionen für Deutschland in 2010 [96]. Bei dem deutschen NET-Register ist jedoch von einer deutlichen Unterschätzung der Prävalenz auszugehen, da es sich um ein nicht-meldepflichtiges Register handelt. Eine Prävalenz von 2,4 pro 100 000 Einwohner liegt folglich auch deutlich unter der Prävalenz, die anhand der epidemiologischen Angaben europäischer und amerikanischer Studien geschätzt wurde. Die Sterberate aus dem NET-Register wurde an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Die Schätzung von 2,4 pro 100 000 Einwohner dient allein der Einordnung der hergeleiteten Prävalenz aus europäischen und amerikanischen Studien bezogen auf Deutschland.

In einer epidemiologischen Studie zu GEP-NET (NET des Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas, Ileum, Jejunum, Appendix, Kolon, Rektum) wird anhand von Daten des DDR-Krebsregisters sowie des Gemeinsamen Krebsregisters (GKR) eine jährliche Inzidenzrate von 2,35 pro 100 000 Einwohner für Deutschland berichtet. GEP-NET machen etwa zwei Drittel aller NET aus [93, 97]. Unter dieser Annahme würde sich eine jährliche Inzidenzrate von 3,5 pro 100 000 Einwohner für alle NET für Deutschland ergeben. Diese Inzidenzrate befindet sich in der geschätzten Spanne von 3,24 bis 6,98 pro 100 000 Einwohner, so dass davon ausgegangen wird, dass diese Spanne eine realistische Schätzung für Deutschland darstellt, die zudem die bestehenden Unsicherheiten berücksichtigt. Bei der oberen Spanne liegt jedoch vermutlich eine Überschätzung der Inzidenz für Deutschland vor.

3.2.3.3 Anteil der NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom

Zur Schätzung des Anteils der NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie wurde ebenfalls auf die Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche sowie auf Angaben aus Leitlinien zurückgegriffen.

Folgende Annahmen wurden zur Herleitung des Anteils der NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom gemacht:

1. NET können grundsätzlich in fast jedem Organ ihren Ursprung haben, wobei das Karzinoid-Syndrom insbesondere in G1- und G2-NET der Lunge und des Dünndarms vorkommt. NET anderen Ursprungs wie z. B. Appendix, Rektum, Magen oder Pankreas sind sehr selten und wurden daher nicht berücksichtigt [10, 98, 99]. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Anteil nicht berücksichtigter Patienten mit Karzinoid-Syndrom durch das dargestellte Vorgehen vernachlässigbar ist.
2. Es wurde ein konservativer Ansatz gewählt, d.h. es wurden jeweils die höchsten Angaben aus europäischen Studien verwendet.

Abbildung 3-3 zeigt ein schematisches Vorgehen zur Herleitung des Anteils der NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welches im Folgenden näher erläutert wird.

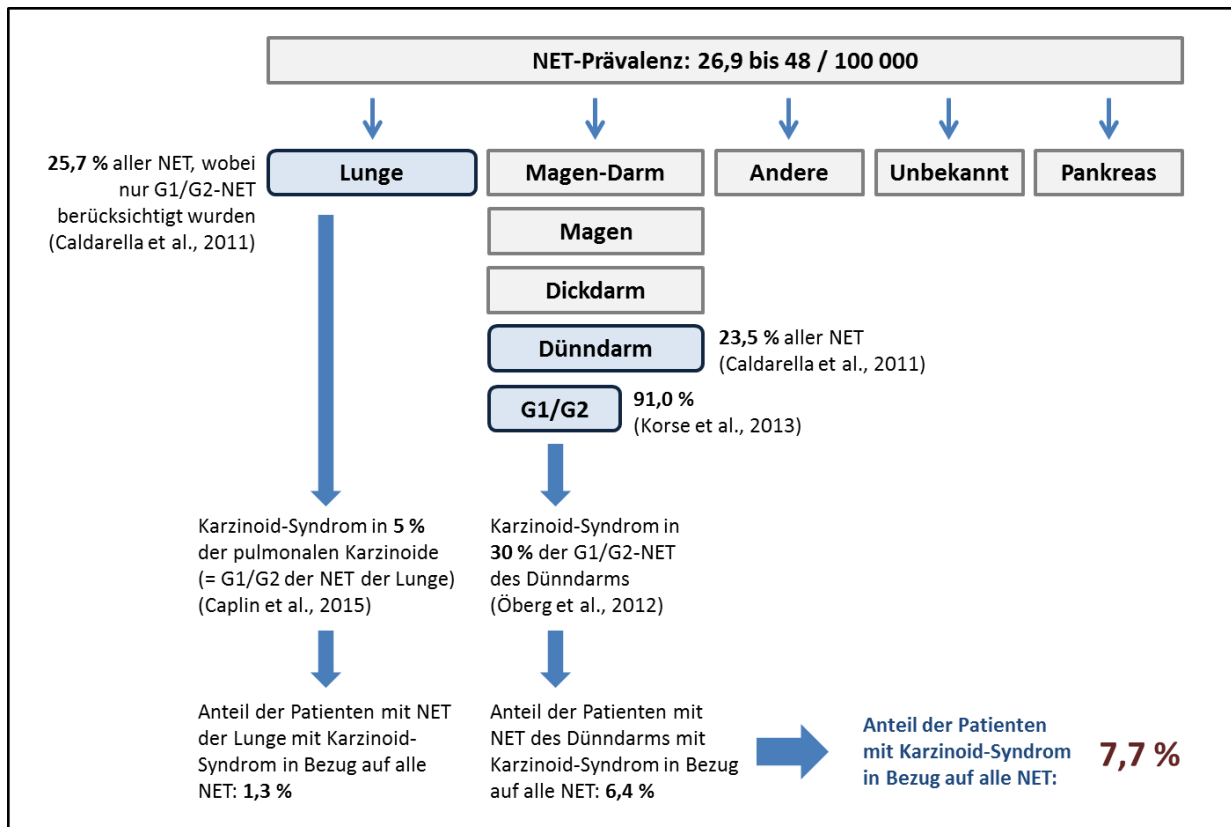


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung zum Vorgehen zur Herleitung des Anteils der Patienten mit Karzinoid-Syndrom bezogen auf alle NET

Herleitung des Anteils der Patienten mit Karzinoid-Syndrom in Bezug auf alle NET

Da das Karzinoid-Syndrom, wie bereits beschrieben wurde, vorwiegend bei G1- und G2-NET der Lunge und des Dünndarms vorkommt, wurde in den Ergebnissen der orientierenden Literaturrecherche und in Leitlinien nach Angaben zum Anteil der NET der Lunge bzw. des Dünndarms gesucht. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Anteil der Patienten mit NET der Lunge bzw. des Dünndarms in identifizierter europäischer Literatur

Referenz einschließlich Studienperiode	Anzahl Patienten, die zur Ermittlung der Verteilung der NET berücksichtigt wurden	NET der Lunge	NET des Dünndarms	Anmerkung
Niederländische Krebsregister – 1990-2010 N=47.808 [16]	n=7 631	12,7 %	11,9 %	Basierend auf Tabelle 3 nach Ausschluss von NEC der Lunge (2001-2010)
Norwegische Krebsregister – 1993-2010 N=16 075 [91]	n=5 037	16,6 %	18,7 %	Basierend auf Tabelle 2 nach Ausschluss von sehr seltenen NET in Anlehnung zum Vorgehen in anderen Studien
Norwegische Krebsregister – 1993-2004 N=17 312 [89]	n=17 312	21,0 %	25,5 %	-
Italien/Toskanisches Krebsregister – 1985-2005 N=455 [93]	n=455	25,7 %	23,5 %	-
Griechenland – 2010-2012 N=202 [100]	n=158	7,9 %	20,9 %	Nach Ausschluss von 44 Kopf-Hals-NET

Laut der Angaben aus identifizierten europäischen Studien (Tabelle 3-4) machen NET der Lunge etwa 7,9 % bis 25,7 % aller NET aus und NET des Dünndarms etwa 11,9 % bis 23,5 %. Da für die Herleitung des Anteils der NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom ein konservativer Ansatz gewählt wurde, wurden jeweils die höchsten Angaben gewählt (Lunge: 25,7 % und Dünndarm: 23,5 %, siehe auch Abbildung 3-3). Beide Angaben stammen aus einer italienischen Studie, die u. a. die Inzidenz und Lokalisation der NET über einen Studienzeitraum von 1985 bis 2005 untersucht hat [93].

Der Anteil der NET der Lunge von 25,7 % bezieht sich in dieser Studie ausschließlich auf G1- und G2-NET; die Autoren haben klein- und großzellige NEC (bzw. G3-NET) in der Studie nicht berücksichtigt. Da, wie bereits beschrieben wurde, das Karzinoid-Syndrom vorwiegend bei G1- und G2-NET vorkommt, müssen an dieser Stelle keine weiteren Korrekturen mehr vorgenommen werden [93]. Der Anteil der Patienten mit NET der Lunge, die ein Karzinoid-Syndrom entwickeln, liegt laut der ENETS Konsensus-Leitlinie zu pulmonalen NET bei etwa 2 % bis 5 % [101]. Auch hier wird als konservativer Ansatz die höchste Zahl von 5 % für weitere Berechnungen gewählt. Daraus ergibt sich, dass der Anteil der Patienten mit pulmonalen G1/G2-NET in Bezug auf alle NET-Patienten bei etwa 1,3 % liegt (Abbildung 3-3).

Die Angaben zum Anteil der NET des Dünndarms von 23,5 % beziehen sich auf G1- bis G3-NET, so dass die G3-NET an dieser Stelle noch herausgerechnet werden. Hierfür wurden die aktuellsten Angaben, die aus dem niederländischen Krebsregister stammen, herangezogen. In

dieser Studie, in der die aktuelle WHO-Klassifikation angewendet wurde, wurde über einen Zeitraum von 2001 bis 2010 ein Anteil der G1/G2-NET in Bezug auf alle NET des Dünndarms von 91,3 % berichtet [16]. Laut der Leitlinie der *European Society of Medical Oncology* (ESMO) entwickeln etwa 30 % aller Patienten mit einem G1/G2-NET des Dünndarms ein Karzinoid-Syndrom [72]. Daraus ergibt sich, dass der Anteil der Patienten mit G1/G2-NET des Dünndarms in Bezug auf alle NET-Patienten bei etwa 6,4 % liegt (Abbildung 3-3).

Zusammenfassend ergibt sich somit ein Anteil von Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom in Bezug auf alle NET-Patienten von 7,7 % (Abbildung 3-3). Das Vorgehen wird ergänzend zur schematischen Darstellung in Abbildung 3-3 tabellarisch erläutert (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Vorgehen zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit Karzinoid-Syndrom

Schritte	Angaben/Berechnung	Referenz
1. NET-Prävalenz	a. Untere Spannte: 26,9/100 000 (Europa, adjustiert für pulmonale NET) b. Obere Spanne: 48/100 000 (USA)	a. [15, 93] b. [92]
2. Anteil der NET-Patienten nach Ursprung des Primärtumors	a. Pulmonale NET: 25,7 % b. NET des Dünndarms: 23,5 %	a. [93] b. [93]
3. Anteil der G1/G2-NET	a. Pulmonale NET: 100 % * b. NET des Dünndarms: 91 %	a. [93] b. [16]
4. Anteil der Patienten mit Karzinoid-Syndrom nach Ursprung des Primärtumors	a. Pulmonale NET: 5 % der G1/G2 der pulmonalen NET b. NET des Dünndarms: 30 % der G1/G2-NET des Dünndarms	a. [101] b. [72]
*In der Studie von Caldarella et al., wurden klein- und großzellige NEC (G3-NET) nicht berücksichtigt, so dass diese im Gegensatz zu dem Vorgehen bei NET des Dünndarms nicht herausgerechnet werden mussten.		

Da sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie bezieht, werden im letzten Schritt Patienten mit einer ausreichenden Kontrolle ausgeschlossen. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass etwa 20 % bis 40 % der Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom im Laufe der Erkrankung weitere Maßnahmen zur Symptomkontrolle benötigen [57, 102]. Abbildung 3-4 zeigt abschließend eine vereinfachte Zusammenfassung der hergeleiteten Methodik zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der vorliegenden Zielpopulation.

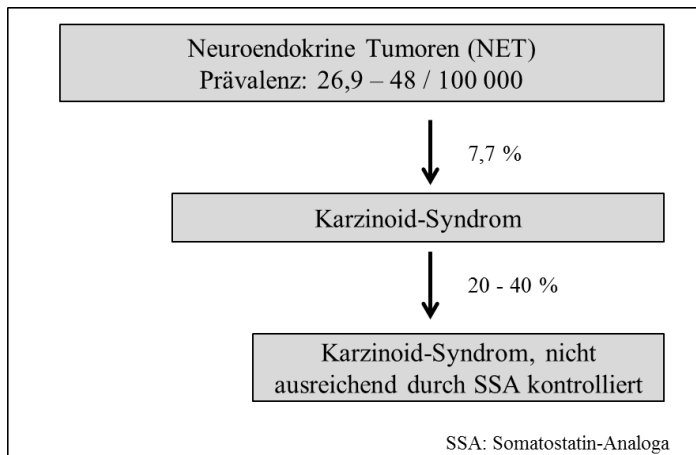


Abbildung 3-4: Vereinfachte schematische Darstellung des Vorgehens zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz der Zielpopulation

Abschließende Bemerkung zu den Ergebnissen der orientierenden Literaturrecherche

Eine in 2017 veröffentlichte Studie zur Häufigkeit des Karzinoid-Syndroms in NET-Patienten (≥ 65 Jahre) in den USA, die ebenfalls auf der SEER-Datenbank basiert, berichtete mit 19 % einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit Karzinoid-Syndrom bezogen auf alle NET [24]. Bei genauer Betrachtung der Methodik fällt jedoch auf, dass NET-Patienten als Patienten mit Karzinoid-Syndrom gezählt wurden, sofern eine der drei ICD-9 Kodierungen Flush, Diarrhö oder Karzinoid-Syndrom vorlag. Eine Diagnose eines Karzinoid-Syndroms war somit nicht zwingend notwendig. Ein Patient mit Diarrhö als alleiniges Symptom wurde zum Beispiel bereits als Patient mit einem Karzinoid-Syndrom gewertet. Dieses Vorgehen wurde auch auf Nachfrage von dem Erstautor dieser Studie bestätigt. Bei den Ergebnissen dieser Studie wird somit von einer deutlichen Überschätzung des Anteils der NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom ausgegangen. Sie wird daher im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet

Tabelle 3-6 fasst die Ergebnisse zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz für Patienten mit Karzinoid-Syndrom mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie zusammen.

Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz des Karzinoid-Syndroms

Population	Prävalenz	Inzidenz
NET-Prävalenz bzw. Inzidenz für Deutschland	26,9 bis 48 pro 100 000 Einwohner	3,24 bis 6,98 pro 100 000 Einwohner
Anteil der Patienten mit Karzinoid-Syndrom: 7,7 % (Abbildung 3-3)	2,07 bis 3,70 pro 100 000 Einwohner	0,25 bis 0,54 pro 100 000 Einwohner
Anteil der Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welches nicht ausreichend durch Somatostatin-Analoga kontrolliert werden kann: 20 % bis 40 % [57, 102, 103]	0,41 bis 1,48 pro 100 000 Einwohner¹	0,05 bis 0,22 pro 100 000 Einwohner¹
¹ Es wurde mit gerundeten Zahlen gerechnet.		

Für die Prävalenz des Karzinoid-Syndroms, welches nicht ausreichend durch Somatostatin-Analoga kontrolliert werden kann, ergibt sich somit **0,41 bis 1,48 pro 100 000 Einwohner**.

Für die Inzidenz des Karzinoid-Syndroms, welches nicht ausreichend durch Somatostatin-Analoga kontrolliert werden kann, ergibt sich **0,05 bis 0,22 pro 100 000 Einwohner**.

Alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede

NET können in jedem Alter auftreten, jedoch werden sie häufiger ab einem Alter von 40 Jahren beobachtet. Das Diagnosealter hängt jedoch wesentlich von der Lokalisation des Primärtumors ab [16, 57, 90]. Die höchste Inzidenz wird bei Patienten ≥ 65 Jahren berichtet [15], so dass folglich auch davon auszugehen ist, dass Patienten ≥ 65 Jahren häufiger mit einem Karzinoid-Syndrom diagnostiziert werden. Altersspezifische Angaben zum Karzinoid-Syndrom sind jedoch nicht bekannt.

In der Literatur gibt es vereinzelte Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz der NET, die sich aber in erster Linie auf die Lokalisation des Primärtumors beziehen [8, 57, 89, 90]. Es wird daher von keinen bedeutsamen Unterschieden ausgegangen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung und der oben beschriebenen Problematik in der Klassifizierung der NET sind explizite Aussagen zur Entwicklung in den nächsten 5 Jahren nur sehr eingeschränkt möglich.

Viele der publizierten Studien berichten in den letzten Jahren eine Erhöhung der Prävalenz und Inzidenz der NET, wobei die Ursache dieser Erhöhung bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte. Da viele NET asymptomatisch bleiben, wird vermutet, dass viele Patienten nicht diagnostiziert oder nur als Zufallsbefund entdeckt werden. In den letzten Jahren führte eine verbesserte Diagnostik und ein größeres Bewusstsein für die Erkrankung vermutlich zu den höheren Zahlen [94]. Andere Sichtweisen wiederum führen die niedrigeren Schätzungen auf eine mögliche Verzerrung der Berichterstattung zurück, da in vielen älteren Studien durch das Fehlen einer einheitlichen und differenzierten Einteilung der NET hauptsächlich bösartige Tumoren berücksichtigt wurden [57, 104] bzw. in vielen Studien der Trend nicht nach Tumorgrad differenziert betrachtet wurde [90, 94].

Ein sehr wichtiger Faktor, der zur Aufklärung bzw. Interpretation der beobachteten Unterschiede beitrug, wurde anhand der Ergebnisse einer Studie mit 47 800 NET-Patienten (diagnostiziert zwischen 1990 bis 2010) des niederländischen Krebsregisters verdeutlicht. In dieser epidemiologischen Studie wurden erstmals NET anhand der neuesten WHO-Klassifizierung stratifiziert: hoch differenzierte G1-NET und G2-NET und gering differenzierte G3-NEC, welche wiederum in klein- (G3-SCNEC) bzw. großzellige (G3-LCNEC) NEC unterteilt wurden (siehe auch Tabelle 3-1). Auch in dieser Studie wurde eine Erhöhung der Inzidenz berichtet (von 2,1 (1990) auf 4,9 (2010) pro 100 000 Einwohner). Diese Erhöhung war jedoch hauptsächlich auf die G3-LCNEC zurückzuführen, während bei den G1- und G2-NET nur eine moderate Erhöhung beobachtet wurde [16].

In einer weiteren Studie wurde die steigende Inzidenz und Prävalenz auf lokalisierte und gut differenzierte NET zurückgeführt [95]. Da sich das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch auf die Behandlung des Karzinoid-Syndroms bezieht, welches durch funktionelle metastasierte NET mit einem Proliferationsgrad von G1 und G2 verursacht wird, wird davon ausgegangen, dass lediglich mit einer moderaten Erhöhung der Inzidenz des Karzinoid-Syndroms innerhalb der nächsten 5 Jahre zu rechnen ist.

Neben Veränderungen in der Inzidenz würde auch eine Änderung in der Sterberate die Prävalenzentwicklung in den nächsten 5 Jahren beeinflussen. Hinsichtlich einer solchen Veränderung bei NET-Patienten bzw. NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom ist jedoch wenig bekannt. Eine Verbesserung in der relativen 5-Jahres-Überlebensrate wurde insbesondere für G1-NET berichtet (30 % in 1990 – 2000 und 44 % in 2001 – 2010). Diese wurde jedoch auf das Einführen von Octreotid und nicht auf eine frühere Erkennung und Behandlung des Tumors zurückgeführt [16]. Aus diesem Grund wird von keiner bedeutsamen Veränderung der Sterberate ausgegangen, die die Prävalenz der NET innerhalb der nächsten 5 Jahre wesentlich beeinflussen wird.

Zusammenfassend werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet bedeutsamen Änderungen der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre erwartet. Entsprechende Unsicherheiten sind in den geschätzten Spannen abgebildet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Xermelo® (Telotristatethyl)	337 – 1216	290 – 1047

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenz für das Karzinoid-Syndrom, welches durch Somatostatin-Analoga nicht ausreichend behandelt werden kann, beträgt 0,41 bis 1,48 pro 100 000 Einwohner. Der deutsche Bevölkerungsstand vom 31.12.2015 lag bei 82 175 700

Einwohner [105]. Somit beträgt der Anteil der Patienten in der Zielpopulation **337 bis 1216 Patienten**².

Entsprechend der Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit lag die Anzahl der in der GKV versicherten Personen im Jahr 2015 bei 70 728 000 Personen [106]. Somit liegt der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation bei **290 bis 1047 GKV-Patienten**².

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Xermelo [®] (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	beträchtlich	290 – 1047

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Eine weitere Aufteilung der Patientenpopulation erfolgte nicht. Für das Ausmaß des Zusatznutzens für NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welches durch Somatostatin-Analoga nicht ausreichend behandelt werden kann, wird beträchtlich beansprucht. Die Herleitung über das Ausmaß des Zusatznutzens wird in Modul 4A im Detail erläutert.

² Es wurde mit gerundeten Prävalenz-Angaben gerechnet. Die Anzahl der Patienten wurde auf ganze Patientenzahlen auf- bzw. abgerundet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte mit Hilfe von Leitlinien sowie Publikationen, die einer nicht-systematischen, orientierenden Handsuche von Februar 2017 entstammen, die im August 2017 aktualisiert wurde. Es wurde nach „Karzinoid“, Karzinoidsyndrom“, „Karzinoid-Syndrom“ und „neuroendokrine Tumoren“ gesucht (deutsche und englische Begriffe).

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der NET, wurde eine orientierende Literaturrecherche zu epidemiologischen Daten zu NET im Februar 2017 durchgeführt, die im August 2017 aktualisiert wurde. Als Suchquellen bzw. Datenbanken wurden Morbi-RSA-Daten, das Krebsregister des RKI, das deutsche NET-Register, IQWiG, G-BA, NICE, Orphanet, Fachgesellschaften (NANETS, ENETS), MEDLINE, Leitlinien sowie in Leitlinien genannte Quellen herangezogen. Es wurde nach „Karzinoid“, Karzinoidsyndrom“, „Karzinoid-Syndrom“ und „neuroendokrine Tumoren“ gesucht (deutsche und englische Begriffe). Zur Erhöhung der Aussagekraft wurden hierbei insbesondere aktuelle Studien (Publikation nicht älter als 10 Jahre) herangezogen, deren Angaben zudem auf großen Kohorten basierten.

Für die Herleitung des therapeutischen Bedarfs wurden die Konsensus-Leitlinien der Fachgesellschaften hinzugezogen. Zusätzlich wurde auf relevante Publikationen und Fachinformationen Bezug genommen.

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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.
2. 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>.
3. 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.
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003): A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*; 97(4):934-59.
5. Mougey AM, Adler DG (2007): Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update. *Hospital Physician*; 51:12-20.
6. Kizilgul M, Delibasi T (2015): Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Transl Gastrointest Cancer*; 4(1):39-56.
7. 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.
8. 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.
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. Turaga KK, Kvols LK (2011): Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA: a cancer journal for clinicians*; 61(2):113-32.
12. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsiewicz P (2012): ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology*; 95(2):71-3.
13. Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA (2011): Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien. *Deutsches Ärzteblatt*; Jg. 108 (18):305-12.
14. Vinik A, Feliberti E, Perry RR (2014): Carcinoid Tumors. [Zugriff: 20.10.2016]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279162/>.

15. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. (2013): Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *European journal of cancer*; 49(11):2565-78.
16. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O (2013): Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *European journal of cancer*; 49(8):1975-83.
17. Clancy TE, Sengupta TP, Paulus J, Ahmed F, Duh MS, Kulke MH (2006): Alkaline phosphatase predicts survival in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Digestive diseases and sciences*; 51(5):877-84.
18. Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, et al. (2006): Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Current oncology*; 13(2):67-76.
19. Northrop JA, Lee JH (2007): Large bowel carcinoid tumors. *Current opinion in gastroenterology*; 23(1):74-8.
20. Gore RM, Berlin JW, Mehta UK, Newmark GM, Yaghmai V (2005): GI carcinoid tumours: appearance of the primary and detecting metastases. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*; 19(2):245-63.
21. Naef M, Buhlmann M, Baer HU (1999): Small bowel tumors: diagnosis, therapy and prognostic factors. *Langenbeck's archives of surgery*; 384(2):176-80.
22. Scherubl H, Streller B, Stabenow R, Herbst H, Hopfner M, Schwertner C, et al. (2013): Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World journal of gastroenterology*; 19(47):9012-9.
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. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. (2017): Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology*; 18(4):525-34.
25. Fox DJ, Khattar RS (2004): Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart*; 90(10):1224-8.
26. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM (2008): Carcinoid heart disease. *International journal of cardiology*; 129(3):318-24.
27. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ (2015): Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment--'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology*; 101(4):263-73.
28. Haig J, Kohli M, Pastor L, Feuille 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.
29. de Vries H, Verschueren RC, Willemse PH, Kema IP, de Vries EG (2002): Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer treatment reviews*; 28(1):11-25.

30. Vinik AI, Thompson N, Eckhauser F, Moattari AR (1989): Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. *Acta oncologica*; 28(3):389-402.
31. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC (2012): Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas*; 41(3):461-6.
32. 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.
33. Parry RG, Glover S, Dudley CR (1996): Acute renal failure associated with carcinoid crisis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 11(12):2489-90.
34. Soto Herrera M, Restrepo JA, Diaz JH, Ramos A, Felipe Buitrago A, Gomez Mejia M (2013): Reversible right-sided heart failure secondary to carcinoid crisis. *Case reports in critical care*; 2013:487801.
35. Kaupp-Roberts SD, Srirajaskanthan R, Ramage JK (2015): Symptoms and Quality of Life in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours. *EMJ Oncol*; 3(1):34-40.
36. Kulke MH (2016): Emerging treatment options for carcinoid syndrome. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*; 14(9):666-7.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Matuchansky C, Launay JM (1995): Serotonin, catecholamines, and spontaneous midgut carcinoid flush: plasma studies from flushing and nonflushing sites. *Gastroenterology*; 108(3):743-51.
41. Zuetenhorst JM, Taal BG (2005): Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *The oncologist*; 10(2):123-31.
42. 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.
43. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME (2007): Carcinoid heart disease. *Circulation*; 116(24):2860-5.
44. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, et al. (2017): Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*; 69(10):1288-304.
45. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. (1993): Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*; 87(4):1188-96.
46. Pearman TP, Beaumont JL, Cella D, Neary MP, Yao J (2016): Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type,

- disease status, and symptom burdens. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer; 24(9):3695-703.
47. Vinik E, Silva MP, Vinik AI (2011): Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*; 40(1):97-109, viii.
 48. Klöppel G., Perren A., Heitz PU. (2003): Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor - Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas. *Deutsches Ärzteblatt*; Jg. 100(28-29):A1932-A42.
 49. 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.
 50. Tellez MR, Mamikunian G, O'Dorisio TM, Vinik AI, Woltering EA (2013): A single fasting plasma 5-HIAA value correlates with 24-hour urinary 5-HIAA values and other biomarkers in midgut neuroendocrine tumors (NETs). *Pancreas*; 42(3):405-10.
 51. Adaway JE, Dobson R, Walsh J, Cuthbertson DJ, Monaghan PJ, Trainer PJ, et al. (2016): Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Annals of clinical biochemistry*; 53(Pt 5):554-60.
 52. Ipsen Pharma GmbH (2017): Xermelo[®] 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 10.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 53. Moller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA (2003): Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *The New England journal of medicine*; 348(11):1005-15.
 54. Ipsen Pharma (2005): Somatuline Autogel[®] 60 mg/90 mg/120 mg; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 55. 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>.
 56. Novartis Pharma (1995): Sandostatin[®] 50 µg, -100 µg, -500µg, -1000 µg; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 57. 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.
 58. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN) (2017): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Neuroendocrine Tumors - Version 3.2017
 59. Cives M, Strosberg J (2015): The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Drugs*; 75(8):847-58.
 60. 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.
 61. 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.
62. Hofland LJ, Lamberts SW (2003): The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocrine reviews*; 24(1):28-47.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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>.
 70. MSD (2000): IntronA[®] 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2015 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 71. Jann H, Pape UF, Pavel M (2017): Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. *Gastroenterologie up2date*; 13:139-53.
 72. 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.
 73. Oberg K (2000): Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion*; 62 Suppl 1:92-7.
 74. 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.
 75. Biesma B, Willemsen 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.
 76. 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.

77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al. (2011): Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 29(7):934-43.
83. 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.
84. 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.
85. Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes (2015): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. ICD10: E34.0 Karzinoid-Syndrom. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D.
86. Begum N, Maasberg S, Plöckinger U, Anlauf M, Rinke A, Pöpperl G, et al. (2012): Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts - Daten des deutschen NET-Registers. [Zugriff: 07.08.2016]. URL: http://www.net-register.org/NET_of_the_GI_Tract_NET_Registry_20121005.pdf.
87. Howell DL, O'Dorisio MS (2012): Management of neuroendocrine tumors in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*; 34 Suppl 2:S64-8.
88. NICE (2015): Consultation on Batch 43 draft remits and draft scopes and summary of comments and discussions at scopin workshops. Item number 5.3. [Zugriff: 13.02.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Block-scoping-reports/Batch-43-block-scoping-report-noCIC.pdf>.
89. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. (2008): Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*; 113(10):2655-64.

90. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. (2008): One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 26(18):3063-72.
91. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Thiis-Evensen E, Tretli S, Bergestuen DS, Hansen S (2017): Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology*; 104(1):1-10.
92. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. (2017): Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*; doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589
93. Caldarella A, Crocetti E, Paci E (2011): Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathology oncology research : POR*; 17(3):759-63.
94. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S (2015): Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*; 121(4):589-97.
95. Shen C, Dasari A, Zhao B, Zhou S, Halperin D, Xu Y, et al. Incidence and Prevalence of Neuroendocrine Tumors in the United States 1973-2012. Poster presentation at the 2016 North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Annual Symposium; Jackson Hole, Wyoming. 2016.
96. Statistisches Bundesamt (2017): Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen. [Zugriff: 27.02.2017]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html>.
97. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP (2010): Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *The American journal of gastroenterology*; 105(12):2563-9.
98. Stamatakos M, Kontzoglou K, Sargedi C, Tsaknaki S, Iannescu R, Safioleas C, et al. (2010): Gastrointestinal carcinoid tumors: diagnosis and treatment. *Chirurgia (Bucur)*; 105(6):759-66.
99. Oberg KE (2010): Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 21 Suppl 7:vii72-80.
100. Nikou GC, Pazaitou-Panayiotou K, Dimitroulopoulos D, Alexandrakis G, Papakostas P, Vaslamatzis M, et al. (2016): Results of a prospective multicenter neuroendocrine tumor registry reporting on clinicopathologic characteristics of Greek patients. *BMC Endocr Disord*; 16:8.
101. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. (2015): Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 26(8):1604-20.
102. Massironi S, Conte D, Rossi RE (2016): Somatostatin analogues in functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: literature review, clinical recommendations and schedules. *Scandinavian journal of gastroenterology*; 51(5):513-23.

103. Srirajaskanthan R, Shanmugabavan D, Ramage JK (2010): Carcinoid syndrome. *Bmj*; 341:c3941.
104. Sandvik OM, Soreide K, Gudlaugsson E, Kvaloy JT, Soreide JA (2016): Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *The British journal of surgery*; 103(3):226-32.
105. Statistisches Bundesamt (2015): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (31.12.2015). [Zugriff: 08.02.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
106. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2016): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juni 2016). [Zugriff: 08.02.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Gemäß der Fachinformation wird Xermelo[®] (Telotristatethyl)in Kombination mit Somatostatin-Analoga verabreicht, sofern eine unzureichende Symptomkontrolle mit der Somatostatin-Analoga-Behandlung vorliegt. Für die GKV ergeben sich durch die Kombinationsgabe mit den Somatostatin-Analoga keine zusätzlichen Kosten, da alle Patienten mit Karzinoid-Syndrom nach dem derzeitigen Therapiestandard in der 1. Linie mit Somatostatin-Analoga behandelt werden und diese Behandlung auch nach Initiierung der

Therapie mit Telotristatethyl weiterführen. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier lediglich die Kosten von Telotristatethyl dargestellt.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Xermelo® (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	3x täglich	kontinuierlich (365)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Xermelo® (Telotristatethyl) [1].

Da in der Fachinformation zu Xermelo® (Telotristatethyl) keine maximale Therapiedauer angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Telotristatethyl um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Folglich ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Als Behandlungsmodus schreibt die Fachinformation zu Telotristatethyl eine dreimal tägliche Gabe vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Xermelo® (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid- Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga- Therapie	3x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Xermelo® (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	365	3 Filmtabletten à 250 mg (750 mg)	1 095 Filmtabletten à 250 mg (273 750 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Telotristatethyl 250 mg dreimal täglich [1]. Nachfolgend wird die in der Fachinformation empfohlene Dosis als Berechnungsgrundlage herangezogen. Folglich ergibt sich ein Tagesverbrauch von 750 mg (3 Filmtabletten à 250 mg). Dies entspricht 1 095 Filmtabletten à 250 mg pro Jahr (= 3 Tabletten à 250 mg x 365 Tage) mit insgesamt 273 750 mg (= 750 mg x 365 Tage).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Xermelo® (Telotristatethyl)	Xermelo®, 250 mg, 90 Filmtabletten, PZN= 13598269 AVP: 2 371,44 €	2 237,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^a	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 1 888,00 € für eine Packung mit 90 Filmtabletten mit jeweils 250 mg Wirkstärke. Nach Berechnung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom ApU bis auf maximal 37,80 € und mit einem Festzuschlag von 0,70 €) sowie des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,51 €) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer von 19 % für eine Packung 2 371,44 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [2]. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 2 237,51 € (= 2 371,44 € - 132,16 € - 1,77 €).

Tabelle 3-13: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ³
Zu bewertendes Arzneimittel					
Xermelo® (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	Xermelo®, 250 mg, 90 Filmtabletten, PZN= 13598269 AVP: 2 371,44 €	2 237,51 €	1 095 Filmtabletten à 250 mg (273 750 mg) (12,17 Packungen)	27 223,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.					

³ Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-13 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Xermelo® (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da es sich bei Xermelo® (Telotristatethyl) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden. Somit können per Definition keine im Sinne der Modulvorlage des G-BA regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Telotristatethyl keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [3]. Laut Fachinformation von Xermelo® (Telotristatethyl) fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Xermelo® (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

Die nachfolgende Tabelle 3-17 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-17: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Xermelo [®] (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	27 223,04 €	-	27 223,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Xermelo [®] (Telotristatethyl)	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	27 223,04 €	7 894 682,00 € - 28 502 523,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^b	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Versorgungsanteil wird im Folgenden anhand der Kriterien Kontraindikation, Therapieabbrüche, Versorgungskontext, Patientenpräferenzen und ambulanter/stationärer Versorgungsbereich diskutiert.

Kontraindikation

Bis auf Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der anderen Hilfsstoffe werden keine Kontraindikationen in der Fachinformation von Xermelo[®] (Telotristatethyl) genannt [1].

Wenn eine Leberschädigung vermutet wird, sollte die Behandlung mit Telotristatethyl abgebrochen werden. Die Behandlung kann jedoch wieder aufgenommen werden, sofern die Leberschädigung auf eine andere Ursache zurückgeführt werden kann.

Therapieabbrüche

Angaben zur Abbruchrate in der medizinischen Praxis liegen nicht vor, daher wird auf die Angaben aus den Zulassungsstudien TELESTAR und TELECAST zurückgegriffen. Insgesamt wurde die Studie von 12 Patienten während der doppel-blinden Studienphase von TELESTAR abgebrochen: 7 (15,6 %) Patienten in der Placebo-Gruppe, 2 (4,4 %) in der Telotristatethyl 250 mg-Gruppe und 3 (6,7 %) in der Telotristatethyl 500 mg-Gruppe. In TELECAST brachen während der doppel-blinden Studienphase insgesamt 3 Patienten die Studie ab: 1 (3,8 %) Patient in der Placebo-Gruppe, 2 (8,0 %) in der Telotristatethyl 250 mg-Gruppe und kein Patient in der Telotristatethyl 500 mg-Gruppe.

Versorgungskontext

Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welches nicht ausreichend durch Somatostatin-Analoga behandelt werden kann, stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapiealternativen zur Verfügung. Generell ist davon auszugehen, dass medikamentöse den nicht-medikamentösen und invasiven Therapiealternativen (u. a. Chemo- oder Radio-Embolisation oder Debulking Chirurgie (Reduktion der Tumormasse)) vorgezogen werden, da diese auch nur Anwendung finden, wenn es der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten zulässt. Bei den medikamentösen Therapien wird bisher als erste Behandlungsmaßnahme die Dosierung der bestehenden Somatostatin-Analoga-Therapie erhöht (off-label). Es ist davon auszugehen, dass auch nach der Einführung von Telotristatethyl dies bei einem Teil der Patienten als erste Maßnahme, wenn die Symptome nicht ausreichend kontrolliert werden können, durchgeführt wird, bevor auf eine andere Behandlung gewechselt wird. Es gibt jedoch keine Angaben zu dem Anteil der Patienten, für die eine solche Dosisanpassung letztlich auch zu einer ausreichenden Symptomkontrolle führt und bei wie vielen dieser Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erneut alternative Therapiemaßnahmen erforderlich sind.

Interferon alpha-2b spielt in der Praxis aufgrund der schweren Nebenwirkungen nur eine untergeordnete Rolle in der Versorgung und wird daher vermutlich nur für einen sehr kleinen Teil der Patienten und nicht für die Dauertherapie in Frage kommen.

Patientenpräferenzen

Somatostatin-Analoga und Interferon alpha-2b werden als subkutane (Somatuline Autogel[®], IntronA[®]), oder tiefe intramuskuläre Injektionen (Sandostatin[®] LAR[®]) verabreicht [4-6]. Darüber hinaus muss Interferon alpha-2b jeden zweiten Tag injiziert werden [6]. Telotristatethyl hingegen wird als Tablette eingenommen [1]. Es ist davon auszugehen, dass die Tablette für die Patienten die einfachere und anwenderfreundlichere Therapie darstellt.

Ambulanter/stationärer Sektor

Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist im vorliegenden Fall nicht erforderlich, da es sich um eine chronische Erkrankung und damit um eine Dauertherapie handelt. Die Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet erfolgt regulär im ambulanten Sektor.

Fazit zu den Versorgungsanteilen von Telotristatethyl

Der Anteil, den Telotristatethyl bei der Versorgung von Patienten mit nicht ausreichend kontrolliertem Karzinoid-Syndrom im ersten Jahr nach Markteinführung einnehmen wird, ist derzeit nur schwer abschätzbar. Es wird aufgrund des überzeugenden Wirksamkeits-Sicherheits-Profiles, des einfachen Therapieregimes (orale Applikation), des alternativen Wirkmechanismus im Vergleich zu den Somatostatin-Analoga und der fehlenden zugelassenen Behandlungsalternativen davon ausgegangen, dass Telotristatethyl einen relevanten Versorgungsanteil einnehmen wird, der sich zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht quantifizieren lässt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wird davon ausgegangen, dass Telotristatethyl einen relevanten Versorgungsanteil einnehmen wird. Eine genaue Abschätzung ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht möglich. Aufgrund der diskutierten Kriterien zur Abschätzung der Versorgungsanteile ist anzunehmen, dass die in Abschnitt 3.3.5 genannten Therapiekosten überschätzt sind. Es wird jedoch auch davon ausgegangen, dass diese Überschätzung zu keinen bedeutsamen Änderungen in den Jahrestherapiekosten führen wird. Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine sehr kleine Zielpopulation mit einer hohen (epidemiologischen) Unsicherheit, der bereits durch eine große Spanne Rechnung getragen wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.5 befinden sich in Abschnitt 3.2.6.

Für Abschnitt 3.3 wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Für die Ermittlung des Apothekenabgabepreises für Xermelo[®] (Telotristatethyl) und die Berechnung der Kosten für die GKV wurde die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Für die Angaben des Behandlungsmodus und des Verbrauchs wurde die Fachinformation von Xermelo[®] (Telotristatethyl) verwendet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Fachinformation von Xermelo[®] (Telotristatethyl) und der Fachinformationen der Somatostatin-Analoga bzw. Interferon alpha-2b entnommen. Die Angaben zu Therapieabbrüchen stammen aus den Studienberichten der Zulassungsstudien von Telotristatethyl TELESTAR und TELECAST.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), zuletzt geändert durch Art. 2b 14.SGB V ÄnderungsG vom 27.3.2014 (BGBl. I S. 261). [Zugriff: 27.02.2017]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib. [Zugriff: 27.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3339/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_TrG.pdf.
4. Ipsen Pharma (2005): Somatuline Autogel[®] 60 mg/90 mg/120 mg; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5. 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>.
6. MSD (2000): IntronA[®] 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2015 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Hinweis zu der Terminologie des Wirkstoffes im nachfolgenden Abschnitt: Xermelo® enthält den Wirkstoff Telotristatetiprat. Im Körper wird Telotristatetiprat noch vor Absorption in Telotristatethyl umgewandelt und erst in dieser Form absorbiert. Nach Absorption wird Telotristatethyl zu seinem aktiven und wesentlichen Metaboliten Telotristat umgewandelt. Im vorliegenden Dossier wird generell die INN-M-Wirkstoffbezeichnung Telotristatethyl verwendet. In der hier zitierten Fachinformation wird dagegen aufgrund formaler Vorgaben die Bezeichnung des aktiven Metaboliten (Telotristat) verwendet.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Xermelo® (Telotristatethyl) entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 250 mg dreimal täglich (tid).

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass das klinische Ansprechen in der Regel innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird.

Es wird empfohlen, den Nutzen der Fortsetzung der Therapie bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeit nicht anspricht, neu zu bewerten.

Basierend auf der beobachteten hohen interindividuellen Variabilität kann die Akkumulation in einer Untergruppe von Patienten mit Karzinoid-Syndrom nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die Einnahme höherer Dosen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme einer Dosis versäumt wurde, sollten die Patienten die darauffolgende Dosis zur üblichen Zeit einnehmen. Patienten sollten nicht die doppelte Dosis einnehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Für ältere Patienten sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien für Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten mit Vorsicht behandelt werden. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar.

Die Einnahme von Telotristat wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A) kann, abhängig von der Verträglichkeit, eine Dosisreduktion auf 250 mg zweimal täglich erforderlich sein. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score B) kann, abhängig von der Verträglichkeit, eine Dosisreduktion auf 250 mg einmal täglich erforderlich sein. Die Anwendung von Telotristat wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Karzinoid-Syndrom keinen relevanten Nutzen von Telotristat bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Xermelo sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anstieg hepatischer Enzyme

In klinischen Studien wurden erhöhte Leberenzymwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls klinisch indiziert, werden Laboruntersuchungen zur Kontrolle der Leberenzyme vor und während der Therapie mit Telotristat empfohlen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine kontinuierliche Überwachung auf unerwünschte Ereignisse und auf eine Verschlechterung der Leberfunktion empfohlen.

Bei Patienten, die Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung schließen lassen, sollten die Leberenzymwerte überprüft werden, und die Behandlung mit Telotristat sollte abgebrochen werden, wenn eine Leberschädigung vermutet wird. Die Therapie mit Telotristat sollte nicht wiederaufgenommen werden, es sei denn, die Leberschädigung kann auf eine andere Ursache zurückgeführt werden.

Verstopfung

Telotristat verringert die Stuhlfrequenz. Verstopfung wurde bei Patienten, die eine höhere Dosis (500 mg) eingenommen haben, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Verstopfung überwacht werden. Wenn Verstopfung auftritt, sollte die Anwendung von Telotristat und anderen Begleittherapien, die Einfluss auf die Darmtätigkeit haben, neu bewertet werden.

Depressive Störungen

In klinischen Studien wurde bei einigen mit Telotristat oder Placebo behandelten Patienten über Depression, depressive Verstimmung und vermindertes Interesse berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und Telotristat wurde nicht nachgewiesen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, alle Symptome bezüglich Depression, depressiver Verstimmung und vermindertem Interesse ihrem Arzt zu melden.

Lactose-Intoleranz

Xermelo enthält Lactose als sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekt anderer Arzneimittel auf Xermelo

Kurzwirkendes Octreotid

Die gleichzeitige Gabe von kurzwirkendem Octreotid und Xermelo verringerte signifikant die systemische Exposition von Telotristatethyl und Telotristat, seinem aktiven Metaboliten (siehe Abschnitt 5.2). Kurzwirkendes Octreotid sollte mindestens 30 Minuten nach Gabe von Xermelo gegeben werden, sofern die Behandlung mit kurzwirkendem Octreotid in Kombination mit Xermelo erforderlich ist.

Carboxylesterase (CES)-Inhibitoren

Loperamid verursachte eine <30 %ige Abnahme der Bildung von Telotristat (aktiver Metabolit) *in vitro* (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen Phase-3-Studien wurde Telotristat routinemäßig mit Loperamid kombiniert, ohne Anzeichen von Sicherheitsbedenken.

Effekt von Xermelo auf andere Arzneimittel

CYP2B6 Substrate

Telotristat induziert CYP2B6 *in vitro* (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Xermelo könnte die Wirksamkeit anderer Arzneimittel, die CYP2B6 Substrate (z. B. Valproinsäure, Bupropion, Sertralin) sind, verringern, indem es ihre systemische Exposition herabsetzt. Eine Überwachung auf suboptimale Wirksamkeit wird empfohlen.

CYP3A4 Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Xermelo kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die CYP3A4 Substrate sind (z. B. Midazolam, Everolimus, Sunitinb, Simvastatin, Ethinylestradiol, Amlodipin, Cyclosporin), durch Herabsetzen der systemischen Exposition verringern (siehe Abschnitt 5.2). Eine Überwachung auf suboptimale Wirksamkeit wird empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Telotristat auf eine zuverlässige Kontrazeption zu achten.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Einnahme von Telotristat bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Einnahme von Xermelo wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Telotristatethyl und sein Metabolit in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Patientinnen sollten während der Behandlung mit Telotristat nicht stillen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Telotristat auf die humane Fertilität durchgeführt.

Telotristat hatte in tierexperimentellen Studien keine Auswirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Telotristat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Einnahme von Telotristat kann Müdigkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten bei mit Telotristat behandelten Patienten berichteten Nebenwirkungen waren Abdominalschmerzen (26 %), Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht (11 %) und Müdigkeit (10 %). Sie waren in der Regel von leichter bis mäßiger Intensität. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung mit Telotristat führte, war Abdominalschmerzen bei 7,1 % (5/70) der Patienten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen aus einem zusammengefassten Sicherheitsdatensatz von 70 Patienten mit Karzinoid-Syndrom, die Telotristatethyl 250 mg tid in Kombination mit einer SSA-Therapie in Placebo-kontrollierten klinischen Studien erhielten, sind in Tabelle 1 gelistet. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien unter Verwendung folgender Definitionen gelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-19: In klinischen Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen ^a	Aufgeblähtes Abdomen, Verstopfung, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht ^b	Alanin-Amino-Transferase (ALT) erhöht, Aspartat-Amino-Transferase (AST) erhöht, alkalische Phosphatase (ALP) im Blut erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	periphere Ödeme, Pyrexie

^a Abdominalschmerzen (umfasst obere und untere Abdominalschmerzen)

^b Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht (umfasst die bevorzugten Bezeichnungen Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Gamma-Glutamyl-Transferase- und Leberfunktionstestwerte abnorm/hepatisches Enzym erhöht, wobei Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht war).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anstieg hepatischer Enzyme

Bei Patienten unter Therapie mit Telotristat wurden erhöhte ALT- oder ALP-Werte berichtet, die >3-fach bzw. >2-fach über der Obergrenze der Normalwerte lagen; die meisten Fälle

wurden nach Einnahme einer höheren Dosis (500 mg) berichtet. Diese waren nicht mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Gesamt-Serum-Bilirubin-Spiegels assoziiert. Die Erhöhungen waren bei Dosisunterbrechung oder -reduktion weitestgehend reversibel oder normalisierten sich unter Beibehaltung der Behandlung mit der gleichen Dosis. In Hinblick auf die klinische Überwachung von erhöhten Leberenzymwerten, siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis bei mit Telotristatethyl 250 mg tid behandelten Patienten waren Abdominalschmerzen (25,7 %; 18/70) vs. Placebo (19,7 %; 14/71). Aufgeblähtes Abdomen wurde bei 7,1 % der Patienten (5/70), die Telotristatethyl 250 mg tid erhielten, berichtet, gegenüber 4,2 % in der Placebo-Gruppe (3/71). Flatulenz wurde bei 5,7 % der Patienten (4/70) in der Telotristatethyl-250 mg- bzw. bei 1,4 % (1/71) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen waren von leichter oder mäßiger Intensität und führten zu keinen Einschränkungen in der Studienbehandlung.

Verstopfung wurde für 5,7 % der Patienten (4/70) in der Telotristatethyl-250-mg-Gruppe und für 4,2 % der Patienten (3/71) in der Placebo-Gruppe berichtet. Schwere Verstopfung wurde bei 3 mit einer höheren Dosis (500 mg) behandelten Patienten der Gesamtsicherheitspopulation (239 Patienten) beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Symptome

Die klinische Erfahrung zur Überdosierung von Telotristat beim Menschen ist begrenzt. Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Erbrechen wurden für gesunde Probanden, die in einer Phase-1-Studie eine Einzeldosis von 1.500 mg erhielten, berichtet.

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte eine allgemein symptomorientierte Behandlung einschließen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang I Ib unterliegt Telotristatethyl der Verschreibungspflicht [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Telotristatethyl lag zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vor. Der vorliegenden Produktinformation ist zu entnehmen, dass die EMA keine Bedingungen für den sicheren und wirksamen Einsatz formuliert hat [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da der EPAR zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vorlag, werden in diesem Kapitel die entsprechenden Informationen aus dem CHMP Assessment Report (CHMP-AR) dargestellt [2].

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß CHMP-AR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Verstopfung durch verminderte Darmmotilität	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4:</u> Telotristat verringert die Stuhlfrequenz. Verstopfung wurde bei Patienten, die eine höhere Dosis (500 mg) eingenommen haben, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Verstopfung überwacht werden. Wenn Verstopfung auftritt, sollte die Anwendung von Telotristat und anderen Begleittherapien, die Einfluss auf die Darmtätigkeit haben, neu bewertet werden.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält einen ähnlichen Text (oder äquivalenten Text für Laien). Patienten sind angehalten eine Verstopfung zu melden.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8:</u> Verstopfung wird als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält die gleichen Begriffe (oder äquivalente Begriffe für Laien) unter „mögliche Nebenwirkungen“.</p>	Keine
Anstieg hepatischer Enzyme	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4:</u> Falls klinisch indiziert, werden Laboruntersuchungen zur Kontrolle der Leberenzyme vor und während der Therapie mit Telotristat empfohlen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine kontinuierliche Überwachung auf unerwünschte Ereignisse und auf eine Verschlechterung der Leberfunktion empfohlen.</p> <p>Bei Patienten, die Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung schließen lassen, sollten die Leberenzymwerte überprüft</p>	Keine

	<p>werden, und die Behandlung mit Telotristat sollte abgebrochen werden, wenn eine Leberschädigung vermutet wird. Die Therapie mit Telotristat sollte nicht wiederaufgenommen werden, es sei denn, die Leberschädigung kann auf eine andere Ursache zurückgeführt werden.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält einen ähnlichen Text (oder äquivalenten Text für Laien). Patienten sind angehalten eine Verstopfung zu melden. Patienten wird empfohlen auf Nebenwirkungen, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, zu achten.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8:</u> „Alanin-Amino-Transferase (ALT) erhöht, Aspartat-Amino-Transferase (AST) erhöht, alkalische Phosphatase (ALP) im Blut erhöht“ werden als häufige Nebenwirkungen gelistet sowie „Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht“ als sehr häufige Nebenwirkung.</p>	
Wichtige potentielle Risiken		
Depression und andere depressive Störungen	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4:</u> Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, alle Symptome bezüglich Depression, depressiver Verstimmung und vermindertem Interesse ihrem Arzt zu melden.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält einen ähnlichen Text (oder äquivalenten Text für Laien).</p>	Keine
Kotstein und Darmobstruktion	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4:</u> Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Verstopfung überwacht werden. Wenn Verstopfung auftritt, sollte die Anwendung von Telotristat und anderen Begleittherapien, die Einfluss auf die Darmtätigkeit haben, neu bewertet werden.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält einen ähnlichen Text (oder äquivalenten Text für Laien). Patienten sind angehalten eine Verstopfung zu melden.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8:</u></p>	Keine

	<p>Verstopfung wird als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält die gleichen Begriffe (oder äquivalente Begriffe für Laien) unter „mögliche Nebenwirkungen“.</p>	
Fehlende Informationen		
Anwendung in der Schwangerschaft	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.6:</u> Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Telotristat auf eine zuverlässige Kontrazeption zu achten.</p> <p>Die Einnahme von Xermelo wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption nicht empfohlen.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält einen ähnlichen Text (oder äquivalenten Text für Laien).</p>	Keine
Anwendung in der Stillzeit	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.6:</u> Patientinnen sollten während der Behandlung mit Telotristat nicht stillen.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält einen ähnlichen Text (oder äquivalenten Text für Laien).</p>	Keine
Anwendung bei einer Leberfunktionsstörung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2:</u> Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A) kann, abhängig von der Verträglichkeit, eine Dosisreduktion auf 250 mg zweimal täglich erforderlich sein. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child Pugh Score B) kann, abhängig von der Verträglichkeit, eine Dosisreduktion auf 250 mg einmal täglich erforderlich sein. Die Anwendung von Telotristat wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält den folgenden Text: Patienten sollten Rücksprache mit dem Arzt halten, sofern schwerwiegende Leberprobleme vorliegen.</p>	Keine
Anwendung bei einer	<u>Fachinformation Abschnitt 4.2:</u>	Keine

Nierenfunktionsstörung	<p>Es wurden keine spezifischen Studien für Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.</p> <p>Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten mit Vorsicht behandelt werden. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar.</p> <p>Die Einnahme von Telotristat wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen.</p> <p>Die <u>Gebrauchsinformation</u> enthält den folgenden Text: Patienten sollten Rücksprache mit dem Arzt halten, sofern Probleme mit der Niere vorliegen.</p>	
Anwendung in „Nicht-Weißen“ Patienten	Keine	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieveruchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Xermelo[®] (Telotristatethyl).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation, dem CHMP-AR sowie die relevanten Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. EMA (2017): CHMP assessment report - Xermelo - International non-proprietary name: telotristat - Procedure No. EMEA/H/C/003937/0000.