Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Telotristatethyl (Xermelo®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.10.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 15
Abkürzungsverzeichnis ... 17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 20
4.2 Methodik ... 32
4.2.1 Fragestellung ... 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 33
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 40
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 91
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT ... 92
4.3.1.3.1.1 Anzahl der Todesfälle – RCT ... 93
4.3.1.3.1.2 Stuhlfrequenz – RCT ... 95
4.3.1.3.1.3 Flush-Episoden – RCT ... 125
4.3.1.3.1.4 Abdominelle Schmerzen – RCT ... 132
4.3.1.3.1.5 Zwingender Stuhldrang – RCT ... 139

4.3.1.3.1.6 Übelkeit – RCT ... 146
4.3.1.3.1.7 Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms – RCT ... 155
4.3.1.3.1.8 5-HIES (Urin) – RCT ... 171
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 184
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21) – RCT ... 201
4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 214
4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT ... 236
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 248
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 268
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 273
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 273
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 274
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 274
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 274
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 275
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 277
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 277
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 277
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 278
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 279
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 279
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 280
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 280
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 280
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 280
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 282
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 284
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 285
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 287
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 287
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 293
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 294
4.3.2.3.3.1 Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen ... 295
4.3.2.3.3.2 Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms – weitere Untersuchungen ... 296
4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen ... 299
4.3.2.3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC GI.NET21) – weitere Untersuchungen ... 303
4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 307

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen ... 314
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 320
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 320
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 321
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 321
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 322
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 329
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 330
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 330
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 330
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 331
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 331
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 332
4.7 Referenzliste ... 332
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 340
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 343
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 345
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 346
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 359
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 398

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TELESTAR und TELECAST, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden (Vergleich Telotristatethyl vs. Placebo) ... 22
Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung ... 34
Tabelle 4-3: Kriterien zum Ausschluss von Studien aus der Nutzenbewertung ... 35
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte ... 43
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (TELESTAR) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (TELECAST) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
Tabelle 4-13: Somatostatin-Analoga Begleitmedikation zu Baseline in der Studie TELESTAR (Safety-Population) ... 80
Tabelle 4-14: Begleittherapien, die von ≥ 10 % der Patienten während der doppelblinden Studienphase eingenommen wurden, nach ATC Level 2 und *preferred term* (PT) (TELESTAR, Safety-Population) ... 81
Tabelle 4-15: Somatostatin-Analoga Begleitmedikation zu Baseline in der Studie TELECAST (Safety-Population) ... 86
Tabelle 4-16: Begleittherapien, die von ≥ 10 % der Patienten während der doppelblinden Studienphase eingenommen wurden, nach ATC Level 2 und *preferred term* (PT) (TELECAST, Safety-Population) ... 88
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Anzahl der Todesfälle“ ... 93
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Stuhlfrequenz“ ... 95

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stuhlfrequenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-22: Übersicht über die vorhandenen (nicht-fehlenden) Tagebucheinträge bezüglich der Stuhlfrequenz während der doppelblinden Studienphase in der Studie TELESTAR (ITT-Population) 98

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 99

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Studienwoche 3, 6 und 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 101

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 104

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer dauerhaften Response während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 106

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum individuellen Baseline-Wert über die gesamte doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 107

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag im Vergleich zum individuellen durchschnittlichen Baseline-Wert über die gesamte doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 108

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 109

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 110

Tabelle 4-31: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Stuhlfrequenz“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm 112

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 113

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 114

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 116

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer dauerhaften Response während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 118

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum individuellen Baseline-Wert über die gesamte doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 119

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag im Vergleich zum individuellen durchschnittlichen Baseline-Wert über die gesamte doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 120

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 121

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 122

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Flush-Episoden“ 125

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Flush-Episoden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 127

Tabelle 4-43: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Flush-Episoden“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm 128

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 130

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „abdominelle Schmerzen“ 132

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „abdominelle Schmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Veränderung des Scores zu abdominelle Schmerzen gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 134

Tabelle 4-48: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „abdominelle Schmerzen“ (Bewertung der Schwere der abdominellen Schmerzen anhand einer 11-stufigen NRS) aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm 135

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Veränderung des Scores zu abdominelle Schmerzen gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 137

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „zwingender Stuhldrang“ 139

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „zwingender Stuhldrang“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 141

Tabelle 4-53: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „zwingender Stuhldrang“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm 142

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 144

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Übelkeit“ 146

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Übelkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit Übelkeit gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 148

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Veränderung im Empfinden einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 149

Tabelle 4-59: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm 150

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit Übelkeit gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 152

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Veränderung im Empfinden bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 153

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ 155

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Anteil der Wochen mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 158

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu Woche 12“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 159

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 160

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase und im Vergleich zu Tag 6 für Patienten, die am Tag 6 mit „nein“ geantwortet haben“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 161

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 3 Punkte-Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte im Vergleich zu Tag 6 für Patienten, die am Tag 6 die Frage zu der angemessenen Linderung mit „nein“ beantwortet haben“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 162

Tabelle 4-69: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm 164

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Anteil der Wochen mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 165

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu Woche 12“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 166

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 167

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Tag 6 für Patienten, die am Tag 6 mit „nein“ geantwortet haben“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 168

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte für Patienten, die zu Tag 6 die Frage zu der Linderung mit „nein“ beantwortet haben“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 169

Tabelle 4-75: Operationalisierung von „5-HIES (Urin)“ 171

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „5-HIES (Urin)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 173

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu „Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 174

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu „Prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 175

Tabelle 4-80: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „5-HIES (Urin)“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (mg/24 Stunden) 177

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 178

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu „Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 179

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 180

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu „Prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 181

Tabelle 4-85: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ 184

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Veränderung der Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 186

Tabelle 4-88: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm 192

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Veränderung der Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 196

Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“ 201

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Veränderung der Scores der verschiedenen Skalen des EORTC QLQ-GI.NET21 gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 203

Tabelle 4-93: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 207

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Veränderung der Scores der verschiedenen Skalen des EORTC QLQ-GI.NET21 gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 210

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse“ 214

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 217

Tabelle 4-98: Sensitivitätsanalyse zu dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 220

Tabelle 4-99: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, die während der doppelblinden Studienphase in der Studie TELESTAR zum Tod geführt haben (Safety-Population) 223

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten (in mindestens einer Behandlungsgruppe) während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 224

Tabelle 4-101: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm 226

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 227

Tabelle 4-103: Sensitivitätsanalyse zu dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 230

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten (in mindestens einer Behandlungsgruppe) während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 233

Tabelle 4-105: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 236

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Symptome des zentralen Nervensystems – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 238

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – gastrointestinale Symptome – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 240

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leber-spezifische Symptome – nach SOC und PT während der doppelblinden Studie“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 242

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Symptome des zentralen Nervensystems – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 244

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – gastrointestinale Symptome – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 245

Tabelle 4-112: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leber-spezifische Symptome – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 247

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Baseline 5-HIES (Urin) und Region) für den primären Endpunkt „Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 250

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse „Patienten, die bei Studieneintritt eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten“ für den primären Endpunkt „Stuhlfrequenz“ sowie die sekundären Endpunkte „Flush-Episoden“, Abdomineller Schmerz“ und „5-HIES (Urin)“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse „durchschnittliche tägliche Flush-Frequenz von mindestens 2 Episoden pro Tag zu Baseline“ für den sekundären Endpunkt „Flush-Episoden“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 257

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse „durchschnittliche Bewertung der abdominellen Schmerzen von mindestens 3 auf der 11-stufigen NRS zu Baseline“ für den sekundären Endpunkt „abdominelle Schmerzen“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 258

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Baseline 5-HIES (Urin) und Region) für den primären Endpunkt „5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden)“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 259

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse „Patienten, die bei Studieneintritt eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten“ für den primären Endpunkt sowie für sekundäre Endpunkte aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 274

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 275

Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 275

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 276

Tabelle 4-123: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 276

Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 278

Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 279

Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 279

Tabelle 4-127: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281

Tabelle 4-128: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282

Tabelle 4-129: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285

Tabelle 4-130: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 286

Tabelle 4-131: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 288

Tabelle 4-132: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Studienpopulationen (Interimsanalyse) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TELEPATH) 289

Tabelle 4-134: Somatostatin-Analoga Begleitmedikation zu Baseline in der Studie TELEPATH (Safety-Population) 292

Tabelle 4-135: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 294

Tabelle 4-137: Operationalisierung von „Anzahl der Todesfälle“ 295

Tabelle 4-138: Operationalisierung von „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ – weitere Untersuchungen 296

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Interimsanalyse) 297

Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP-Population, Interimsanalyse) 298

Tabelle 4-141: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ – weitere Untersuchungen..... 299

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 zu Baseline, Woche 24 und Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP-Population, Interimsanalyse) 300

Tabelle 4-143: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“– weitere Untersuchungen 303

Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-GI.NET21 zu Baseline, Woche 24 und Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP-Population, Interimsanalyse) 304

Tabelle 4-145: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen..... 307

Tabelle 4-146: Übersicht über Zeiträume der Einnahme der Studienmedikation in der Studie TELEPATH (Safety-Population, Interimsanalyse)..... 309

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Interimsanalyse) 310

Tabelle 4-148: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, die in weitere Untersuchungen TELEPATH zum Tod geführt haben (Safety-Population, Interimsanalyse) 311

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Interimsanalyse)..... 312

Tabelle 4-150: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – weitere Untersuchungen..... 314

Tabelle 4-151: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bezogen auf Depressionen (Safety-Population) 315

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – gastrointestinale Symptome – nach PT aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Interimsanalyse)..... 316

Tabelle 4-153: Patienten mit Leber-spezifischen Ereignissen, die als unerwünschte Ereignisse berichtet wurden (Safety-Population)..... 318

Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 329

Tabelle 4-155: Liste der eingeschlossenen Studien 332

Tabelle 4-156 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE 341

Tabelle 4-157 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE 341

Tabelle 4-158 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library 342
Tabelle 4-159 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in clinicaltrials.gov 343
Tabelle 4-160 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EU-CTR 343
Tabelle 4-161 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in WHO-ICTRP 344
Tabelle 4-162 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in PharmNet.Bund 344
Tabelle 4-163 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern) 346
Tabelle 4-164 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern) 352
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LX1606.301 - TELESTAR 359
Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LX1606.303 – TELECAST 375
Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LX1606.302 - TELEPATH 392
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TELESTAR 399
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TELECAST 412
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TELEPATH 426

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Abbildung 4-2: Studiendesign TELESTAR 78

Abbildung 4-3: Studiendesign TELECAST 85

Abbildung 4-4: Durchschnittliche Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu jeder Studienwoche im Vergleich zu Baseline (ITT-Population) 103

Abbildung 4-5: Prozentuale Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline pro Patient (TELESTAR, ITT-Population, 250 mg Telotristatethyl) 105

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von dem ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline während der doppelblinden Studienphase (TELESTAR, ITT-Population) 109

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit vom ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline während der doppelblinden Studienphase (TELESTAR, ITT-Population) 111

Abbildung 4-8: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der täglichen Stuhlgänge in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR) 112

Abbildung 4-9: Durchschnittliche Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu jeder Studienwoche im Vergleich zu Baseline (TELECAST, ITT-Population) 115

Abbildung 4-10: Prozentuale Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline pro Patient (TELECAST, ITT-Population, 250 mg) ... 117

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von dem ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline während der doppelblinden Studienphase (TELECAST, ITT-Population) 122

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von dem ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline während der doppelblinden Studienphase (TELECAST, ITT-Population) 123

Abbildung 4-13: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der täglichen Flush-Episoden in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR) .. 129

Abbildung 4-14: Veränderung in der Bewertung der Schwere der abdominellen Schmerzen (11-stufige NRS) in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR) 136

Abbildung 4-15: Veränderung des durchschnittlichen Anteils der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR) 143

Abbildung 4-16: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der täglichen Flush-Episoden in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR) .. 151

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit (in Wochen) bis zum ersten Auftreten einer ≥ 3 Punkte-Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte im Vergleich zu Tag 6 für Patienten, die am Tag 6 die Frage zu der angemessenen Linderung mit „nein“ beantwortet haben (TELESTAR, ITT-Population) 163

Abbildung 4-18: Veränderung der subjektiven Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR) 164

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit (in Wochen) bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Reduktion in der wöchentlichen subjektiven globalen Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen im Vergleich zu Tag 6 während der doppelblinden Studienphase für Patienten, die zu Tag 6 die Frage zu der Linderung mit „nein“ beantwortet haben (TELECAST, ITT-Population) 170

Abbildung 4-20: Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 12 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) pro Patient (TELESTAR, ITT-Population) 176

Abbildung 4-21: Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR) 177

Abbildung 4-22: Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 12 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) pro Patient (TELECAST, ITT-Population) 182

Abbildung 4-23: Veränderung der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR, ITT-Population) 195

Abbildung 4-24: Veränderung der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-GI.NET21 in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR, ITT-Population) 209

Abbildung 4-25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 284

Abbildung 4-26: Patientenfluss der Studie TELESTAR (doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase) 374

Abbildung 4-27: Patientenfluss der Studie TELECAST (doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase) 391

Abbildung 4-28: Patientenfluss der Studie TELEPATH gemäß TREND 397

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Contract Research Organisation
DBT	double-blind treatment (period)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCFR	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-GI.NET21	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors
G-BA	Gemeinsamer Bundesauschuss
GLM	Generalized Linear Model (generalisiertes lineares Modell)
GLMM	Generalized Linear Mixed Model (generalisiertes lineares gemischtes Modell)
H`g	Hedges`g
HLE	Hodges-Lehmann Estimator
ITT	Intention-to-treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least Square Mean
LSMD	Least Square Mean Difference
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs
MeSH	Medical Subject Heading
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für

	Messwertwiederholungen)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NET	Neuroendokrine Tumoren
NRS	Numerische Ratingskala
OR	Odds Ratio
PP	Per Protocol
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System-Organ Class
SSA	Somatostatin-Analogon/Analoga
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event
TID	lat. *ter in die* für die Dosierung *3-mal täglich*
TPH	Tryptophan-Hydroxylase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Wert des Normalbereiches)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Es handelt sich bei Xermelo® um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen gilt daher durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Lediglich ist gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet daher wie folgt:

Wie hoch ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl in der Symptombehandlung des Karzinoid-Syndroms hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung des Orphan Drugs Xermelo® erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden Studien. Es handelt sich dabei um zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) der höchsten Evidenzstufe Ib (TELESTAR und TELECAST). Ergänzend wird die Interimsanalyse der offenen unkontrollierten Langzeitstudie TELEPATH dargestellt.

Eine Suche in Studienregistern sowie eine bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien und weiteren Untersuchungen mit Telotristatethyl als Intervention – entsprechend den vorab formulierten Einschlusskriterien – ergab keine relevanten Treffer zur Ergänzung des Studienpools.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden RCTs, in denen Telotristatethyl in einer Dosierung von 250 mg zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms ergänzend zu einer Therapie mit Somatostatin-Analoga bei erwachsenen Patienten gegeben wurde. Da es sich bei Telotristatethyl um ein Orphan Drug handelt, wurde vorab kein Komparator festgelegt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse sich auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) stützen. Im ersten Schritt wurden lediglich Studien im RCT-Design eingeschlossen. Im zweiten Schritt wurde zur Vollständigkeit eine Suche nach Studien außerhalb des RCT-Designs durchgeführt, bei der alle Studien eingeschlossen wurden, die die oben genannten Kriterien bis auf das Studiendesign erfüllen. Die Studien, die die genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, für die keine Volltextpublikation oder kein Studienregistereintrag mit primären Ergebnissen vorlag oder bei denen es sich um eine Mehrfachpublikation handelte oder für die keine englisch- oder deutschsprachigen Quellen vorlagen, wurden ausgeschlossen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte sowohl auf Studienebene als auch für jeden patientenrelevanten Endpunkt für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die detaillierte Darstellung findet sich in Anhang 4-F.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien von Telotristatethyl wurden ausführlich in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.2.3.2 sowie im Anhang 4-E dokumentiert. Die Darstellung und Bewertung der Studien erfolgte für die RCTs TELESTAR und TELECAST entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) und für die Langzeitstudie TELEPATH entsprechend der TREND-Vorgaben (Items 2b bis 13) einschließlich der zugehörigen Flow-Charts.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl wurden in den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3 in den entsprechenden Unterabschnitten für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben.

Abschließend wurde eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität sowie der Evidenzstufe vorgenommen. Anhand dessen wird das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt und beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte anhand der beiden RCTs TELESTAR und TELECAST. Es wurden Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Tabelle 4-1 zeigt in einer Übersicht die zugrundeliegenden Ergebnisse beider Studien. Hierbei wird der Vergleich zwischen Telotristatethyl 250 mg dreimal täglich und Placebo dargestellt.

Tabelle 4-1: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TELESTAR und TELECAST, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden (Vergleich Telotristatethyl vs. Placebo)

	TELESTAR **250 mg Telotristatethyl**	**TELECAST** **250 mg Telotristatethyl**
Morbidität – Stuhlfrequenz		
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT		
MWD (T-P) [95 % KI]	-0,810 [-1,283; -0,337]	-0,502 [-0,810; -0,194]
HLE [97,5 % KI] p-Wert[a]	-0,812 [-1,256; -0,280] <0,001	-
HLE [95 % KI] p-Wert[a]	-	-0,452 [-0,719; -0,173] 0,004
H`g [95 % KI]	-0,711 [-1,137; -0,285]	-0,911 [-1,494; -0,329]
Veränderung zu Woche 12 im Vergleich zu BL		
MWD (T-P) [95 % KI] HLE [95 % KI] p-Wert[a] H`g [95 % KI]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl. Der gleiche Trend wie in TELECAST war zu beobachten (p=0,07). Zu Woche 3 und Woche 6 ergaben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von Telotristatethyl.	-0,846 [-1,386; -0,305] -0,859 [-1,388; -0,236] 0,002 -1,068 [-1,788; -0,349]
Prozentuale Veränderung zu Woche 12 im Vergleich zu BL		
MWD (T-P) [95 % KI] HLE [95 % KI] p-Wert[a] H`g [95 % KI]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.	-27,390 [-46,669; -8,110] -33,324 [-50,328; -8,050] 0,004 -0,971 [-1,683; -0,259]
Dauerhafte Responder		
RR [95 % KI]	2,22[b] [1,138; 4,34]	21,82[f] [1,348; 353,34]
p-Wert	0,011[c]	0,030
Anteil der Tage mit ≥ 30 % Reduktion in der Stuhlfrequenz im Vergleich zum individuellen BL		
MWD (T-P) [95 % KI]	0,159 [0,048; 0,269]	0,274 [0,139; 0,409]
HLE [95 % KI] p-Wert[a]	0,183 [0,055; 0,298] 0,007	0,250 [0,074; 0,440] <0,001
H`g [95 % KI]	0,598 [0,175; 1,02]	1,135 [0,538; 1,732]
Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen/Tag im Vergleich zum individuellen BL		
MWD (T-P) [95 % KI] HLE [95 % KI] p-Wert[a] H`g [95 % KI]	0,181 [0,063; 0,301] 0,198 [0,060; 0,345] 0,010 0,630 [0,207; 1,054]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl. Der gleiche Trend wie in TELESTAR war zu beobachten (p=0,055).
Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu BL		
Hazard Ratio (T/P)[d]	2,29	3,91
[95 % KI][d]	[1,32; 4,10]	[1,59; 11,00]

	TELESTAR	**TELECAST**
	250 mg Telotristatethyl	**250 mg Telotristatethyl**
p-Wert[e]	0,004	0,003
Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu BL		
Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.		
Morbidität – Flush-Episoden		
Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.		
Morbidität – Abdominelle Schmerzen		
Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.		
Morbidität - Zwingender Stuhldrang		
Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.		
Morbidität - Übelkeit		
Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.		
Morbidität – Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms		
Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.		
Morbidität – 5-HIES (Urin)		
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT		
MWD (T-P) [95 % KI]	-35,468 [-87,276; 16,339]	-33,035 [-82,855; 16,785]
HLE [95 % KI] p-Wert[a]	-27,000 [-45,000; -12,250] <0,001	-33,275 [-82,750; -12,750] <0,001
H`g [95 % KI]	-0,305 [-0,751; 0,142]	-0,388 [-0,972; 0,196]
Veränderung zu Woche 12 im Vergleich zu BL		
MWD (T-P) [95 % KI]	-51,484 [-84,840; -18,128]	-67,828 [-120,324; -15,333]
HLE [97,5 % KI] p-Wert[a]	-30,100 [-55,800; -9,200] <0,001	-
HLE [95 % KI] p-Wert[a]	-	-29,800 [-78,800; -9,200] 0,003
H`g [95 % KI]	-0,775 [-1,291; 0,258]	-0,828 [-1,487; -0,169]
Prozentuale Veränderung zu Woche 12 im Vergleich zu BL		
MWD (T-P) [95 % KI]	-69,997 [-105,863; -34,131]	-130,884 [-328,194; 66,425]
HLE [95 % KI] p-Wert[a]	-55,082 [-71,820; -40,000] <0,001	-53,955 [-84,955; -25,119] <0,001
H`g [95 % KI]	-0,988 [-1,521; -0,456]	-0,425 [-1,065; 0,215]
Prozentuale Veränderung gemittelt über die DBT		
MWD (T-P) [95 % KI]	Diese Auswertung war in der Studie TELESTAR *a priori* nicht geplant.	-3,636 [-206,281; 199,010]
HLE [95 % KI] p-Wert[a]		-63,380 [-84,757; -34,512] <0,001
H`g [95 % KI]		-0,011 [-0,589; 0,568]
Lebensqualität – EORTC QLQ-C30		
Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von		

	TELESTAR 250 mg Telotristatethyl	TELECAST 250 mg Telotristatethyl
Telotristatethyl.		
Lebensqualität – EORTC QLQ-GI.NET21		
Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.		
Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse		
Schwere UE, schwerwiegende UE, Therapieabbruch wegen UE, Tod wegen UE Keine klinisch relevanten Unterschiede in TELESTAR und TELECAST zugunsten oder zuungunsten von Telotristatethyl.		
Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
In den Studien TELESTAR und TELECAST wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse rein deskriptiv ausgewertet. Eine Bewertung der Ergebnisse erfolgt daher an dieser Stelle nicht.		

BL: Baseline, DBT: doppelblinde Studienphase, MWD: Mittelwertsdifferenz, T: Telotristatethyl, P: Placebo, RR: Relatives Risiko, UE: unerwünschte Ereignisse, HLE: Hodges-Lehmann estimator

a: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

b: RR *post-hoc* ermittelt aus Vierfeldertafel. KI basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für den logarithmierten RR.

c: Logistische Regression (Responder: abhängige Variable, Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte und die mittlere Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Baseline als Kovariate).

d: Cox Proportional Hazard Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte

e: Log-Rank Test

f: Die primäre Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da es in der Placebo-Gruppe keine Responder gab. RR wurde dennoch *post-hoc* ermittelt aus der Vierfeldertafel mit dem Wert 0,5 für Nullwerte. KI und p-Werte basieren auf der Annahme des logarithmierten RR.

Morbidität

Stuhlfrequenz

In der Studie TELESTAR zeigte sich unter Verwendung von Telotristatethyl gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo (HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,812 [-1,256; -0,280] <0,001 und H` g [95 % KI]: -0,711 [-1,137; -0,285]). Im Vergleich von Baseline zu Woche 12 zeigte sich der gleiche Trend (HLE [97,5 % KI] p-Wert, absolute Änderung: -0,623 [-1,321; -0,015] 0,09 sowie für die prozentuale Änderung (HLE [95 % KI] p-Wert): -8,405 [-21,422; 3,960] 0,19). Auch in der Studie TELECAST ergab sich mit Telotristatethyl im Vergleich mit Placebo für die Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die doppelblinde Studienphase eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion im Vergleich zu Baseline (HLE [95 % KI] p-Wert: -0,452 [-0,719; -0,173] 0,004 und H` g [95 % KI]: -0,911 [-1,494; -0,329]). Gleiches galt für die Betrachtung des Vergleichs Telotristatethyl und Placebo zu Woche 12 (absolute Veränderung: HLE [95 % KI] p-Wert: -0,859 [-1,388; -0,236] 0,002 und H`g [95 % KI]: -1,068 [-1,788; -0,349]; prozentuale Veränderung: HLE [95 % KI] p-Wert: -33,324 [-50,328; -8,050] 0,004 und H`g [95 % KI]: -0,971 [-1,683; -0,259]).

Mehr als doppelt so viel Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, zeigten in der Studie TELESTAR eine dauerhafte Response, die definiert war als der Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase (Responder Placebo: n=9, 20 %, Responder Telotristatethyl: n=20, 44,4 %; RR [95 % KI] p-Wert: 2,22 [1,138; 4,34] 0,011). In der Studie TELECAST gab es keinen Patienten mit einer dauerhaften Response im Placebo-Arm und 10 Patienten im Telotristatethyl-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (Responder Placebo: 0, Responder Telotristatethyl: n=10, 40 %; RR [95 % KI] p-Wert: 21,82 [1,348; 353,34] 0,030).

Bei der Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge bzw. einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag (betrachtet über eine Woche) in der Studie TELESTAR zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,183 [0,055; 0,298] 0,007 bzw. 0,198 [0,060; 0,345] 0,010). Die Ergebnisse waren für die Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag klinisch relevant (H`g [95 % KI]: 0,630 [0,207; 1,054]). In der Studie TELECAST zeigte sich für die Auswertung des durchschnittlichen Anteils der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Telotristatethyl (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,250 [0,074; 0,440] <0,001, H`g [95 % KI]: 1,135 [0,538; 1,732]). Für die Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag ergab sich der gleiche Trend (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,016 [0,000; 0,119] 0,055).

In der Studie TELESTAR ergab die Auswertung der Ereigniszeitanalyse „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (HR [95 % KI] p-Wert: 2,29 [1,32; 4,10] 0,004). Die Ergebnisse der Auswertung für die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ waren nicht aussagekräftig, da nur zwei Patienten aus dem Placebo-Arm das Ereignis erreichten. In der Studie TELECAST ergab sich für die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (HR [95% KI] p-Wert: 3,91 [1,59; 11,00] 0,003). In der „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ hingegen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (HR [95% KI] p-Wert: 0,53 [0,18; 1,41] 0,18).

Flush-Episoden

Telotristatethyl führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung in der Anzahl der täglichen Flush-Episoden im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [97,5 % KI] p-Wert: 0,036 [-0,230; 0,330] 0,39) und TELECAST, HLE [95 % KI] p-Wert: (0,105 [-0,173;

0,614] 0,67). Fehlende statistisch signifikante Ergebnisse lassen sich zum Teil durch die bereits sehr niedrigen Baseline-Werte erklären. So hatten nicht alle Patienten zu Baseline Flush-Episoden bzw. nur sehr wenige Flush-Episoden.

Abdominelle Schmerzen

Telotristatethyl führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung in der Bewertung der abdominellen Schmerzen im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,168 [-0,541; 0,224] 0,26) und TELECAST, HLE [95 % KI] p-Wert: (0,058 [-0,424; 0,332] 0,61). Fehlende statistisch signifikante Ergebnisse lassen sich zum Teil durch die bereits sehr niedrigen Baseline-Werte erklären. Die Mehrheit der Patienten hatte zu Baseline einen Score von unter 2 auf einer 11-stufigen NRS.

Zwingender Stuhldrang

Für den Endpunkt Anteil der Tage mit zwingendem Stuhldrang zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsgruppen Placebo und Telotristatethyl in den Studien TELESTAR (HLE [95 % KI] p-Wert: -0,024 [-0,158; 0,021] 0,35) und TELECAST (-0,043 [-0,226; 0,078] 0,68).

Übelkeit

Übelkeit wurde anhand einer 4-stufigen Skala bewertet (0 = keine bis 3 = schwerwiegende Übelkeit). Die Behandlung mit Telotristatethyl führte zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden im „Anteil der Tage mit Übelkeit gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,009 [-0,084; 0,107] 0,69) und TELECAST (-0,024 [-0,179; 0,012] 0,21). Ähnlich verhielt es sich bei der Betrachtung der „Veränderung im Empfinden einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ (HLE [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: -0,073 [-0,199; 0,007] 0,07 und TELECAST: 0,000 [-0,057; 0,109] 0,79).

Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

Für die Auswertung zur patientenberichteten Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms („Anteil der Woche mit einer adäquaten Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms“ bzw. „Anteil der Patienten mit einer adäquaten Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms im Vergleich von Baseline zu Woche 12“) ergaben sich in der Studie TELESTAR und TELECAST keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsarme Telotristatethyl und Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,000 [0,000; 0,091] 0,58 bzw. OR [95 % KI] p-Wert: 1,66 [0,59; 4,64] 0,33 sowie TELECAST: 0,000 [-0,167; 0,250] 0,52 bzw. OR [95 % KI] p-Wert: 0,77 [0,20; 3,05] 0,71).

Auch für die subjektive globale Einschätzung der Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die mittels einer 11-stufigen numerischen Ratingskala erhoben wurde, ergaben sich in der Studie TELESTAR und TELECAST gemittelt über die doppelblinde Studienphase bzw. im Vergleich zu Tag 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede (HLE [95 % KI] p-

Wert, TELESTAR: -0,289 [-1,167; 0,636] 0,50 bzw. -0,182 [-0,900; 0,536] 0,35 und TELECAST: -0,551 [-1,417; 0,818] 0,52 bzw. 0,023 [-2,182; 1,992] 0,33). Gleiches galt für die Betrachtung der „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 3 Punkte-Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte“ (Time-to-Event-Analyse). Diese Auswertung erfolgte in der Studie TELESTAR für die Patienten, die am Tag 6 die Frage zu einer adäquaten Linderung mit „nein“ beantwortet haben. Unter diesen Patienten gab nur sehr wenige Patienten mit einem Event (Placebo: 5/30 (16,7 %) und Telotristatethyl 250 mg: 4/31 (12,9 %), HR [95 % KI] p-Wert: 0,71 [0,18; 2,68] 0,66). In der Studie TELECAST wurde die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte“, betrachtet. Diese Auswertung erfolgte ebenfalls für die Patienten, die am Tag 6 die Frage zu einer adäquaten Linderung mit „nein“ beantwortet haben. Unter diesen Patienten gab es ebenfalls nur sehr wenige Patienten mit einem Event (Placebo: 2/8 (25 %) und Telotristatethyl 250 mg: 4/9 (44 %)). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (HR [95 % KI] p-Wert: 1,36 [0,21; 10,90] 0,98).

5-HIES (Urin)

Telotristatethyl führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo in beiden Studien TELESTAR und TELECAST. Dies galt sowohl für die Betrachtung der Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase (HLE [95 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELESTAR: -27,000 [-45,000; -12,250] <0,001, absolute Veränderung TELECAST: -33,275 [-82,750; -12,750] <0,001 und prozentuale Veränderung TELESTAR: nicht erhoben, prozentuale Veränderung TELECAST: -63,380 [-84,757; -34,512] <0,001) als auch für die absolute und prozentuale Veränderung in Woche 12 im Vergleich zu Baseline (HLE [97,5 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELESTAR: -30,100 [-55,800; -9,200] <0,001, HLE [95 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELECAST: -29,800 [-78,800; -9,200] 0,003, HLE [95 % KI] p-Wert für prozentuale Veränderung TELESTAR: -55,082 [-71,820; -40,000] <0,001, HLE [95 % KI] p-Wert für prozentuale Veränderung TELECAST: -53,955 [-84,955; -25,119] <0,001). Die prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline war in der Studie TELESTAR zudem klinisch relevant (H` g [95 % KI]: -0,988 [-1,521; -0,456]).

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Behandlungsdifferenzen (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12 für Telotristatethyl vs. Placebo) für die Scores zum Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten waren in der Studie TELESTAR statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Domäne Schlaflosigkeit

zeigten eine statistisch signifikante Verschlechterung für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 16,667 [0,000; 16,667] 0,013). Dieser Unterschied war jedoch klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: 0,469 [0,019; 0,919]). Die Ergebnisse der Domäne Diarrhö zeigten hingegen eine statistisch signifikante Verbesserung für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (-16,667 [-16,667; 0,000] 0,037). Dieser Unterschied war klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: -0,415 [-0,866; 0,037]).

In der Studie TELECAST ergaben sich für die Behandlungsdifferenzen (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12 für Telotristatethyl vs. Placebo) der Scores zum Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

EORTC QLQ-GI.NET21

Die Behandlungsdifferenzen (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12 für Telotristatethyl vs. Placebo) für die Scores zu endokrine Symptomskala, gastrointestinale Symptomskala, Behandlungs-assoziierte Symptomskala, soziale Funktion, Muskel- und Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/Kommunikation und Körperwahrnehmung waren für Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhalten haben, im Vergleich zu Placebo statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Domäne krankheitsbezogene Sorgen zeigten eine statistisch signifikante Verschlechterung bei Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 11,111 [0,000; 16,667] 0,013). Der Effekt war jedoch klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: 0,529 [0,080; 0,978]).

In der Studie TELECAST ergaben sich für die Behandlungsdifferenzen (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12 für Telotristatethyl vs. Placebo) der Scores zu endokrine Symptomskala, gastrointestinale Symptomskala, Behandlungs-assoziierte Symptomskala, soziale Funktion, Muskel- und Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/Kommunikation und Körperwahrnehmung keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sicherheit

In beiden Studien TELESTAR und TELECAST ergaben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo für schwere unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,75 [0,283; 1,987] 0,563, TELECAST: 3,12 [0,347; 28,034] 0,310), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 1 [0,382; 2,619] 1, TELECAST: 0,208 [0,026; 1,658] 0,138), unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,286 [0,630; 1,301] 0,105, TELECAST: 2,080 [0,201; 21,52] 0,539), sowie für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,333

[0,036; 3,085] 0,333, TELECAST: Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.). Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren in der Regel mild oder moderat in ihrer Intensität und vorübergehender Natur. Telotristatethyl erweist sich insgesamt als sehr sicheres und gut verträgliches Arzneimittel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität

Die Behandlung mit Telotristatethyl führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV bei erwachsenen Patienten in der Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö. Aus den Ergebnissen lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo in der Endpunktkategorie Morbidität ableiten.

Der beträchtliche Zusatznutzen lässt sich insbesondere in der klinisch relevanten Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz begründen. So zeigte sich unter Telotristatethyl in einer Responder-Analyse (Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über mindestens 50 % der doppelblinden Studienphase) doppelt so viele Responder im Vergleich zu Placebo (44 % vs. 20 %, TELESTAR). In der Studie TELECAST gab es keinen Responder im Placebo-Arm und 10 (40 %) Responder im Telotristatethyl 250 mg-Arm. Für beide Studien TELESTAR und TELECAST lässt sich für das vorliegende schwerwiegende Symptom aus dem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall für das relative Risiko das Ausmaß des Effekts „beträchtlich“ ableiten. Dieser beträchtliche Effekt zeigte sich auch bei der Betrachtung der Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung der Stuhlfrequenz. Telotristatethyl führt somit zu einer spürbaren Linderung des Krankheitssymptoms, welches den größten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat und den Alltag der Patienten erheblich einschränkt [1-3].

Weitere Auswertungen zu dem Endpunkt tägliche Stuhlfrequenz unterstützen diese Ergebnisse. Die beobachteten Effekte (Hedges`g) in der Betrachtung der Veränderung der täglichen Stuhlfrequenz gemittelt über die doppelblinde Studienphase (TELESTAR und TELECAST) bzw. im Vergleich von Baseline zu Woche 12 (TELECAST) sind gemäß IQWiG Allgemeine Methoden 5.0 als mindestens klein zu bewerten. Gleiches gilt für die Betrachtung „Anteil der Tage mit ≥ 30 % Reduktion in der Stuhlfrequenz im Vergleich zum individuellen Baseline“ in der Studie TELECAST bzw. für „Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen/Tag im Vergleich zum individuellen Baseline“ (TELESTAR), die beide ebenfalls einen mindestens kleinen Effekt zeigen.

Ein weiterer bedeutsamer Endpunkt in der Indikation Karzinoid-Syndrom ist die Reduktion der 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin (5-HIES (Urin)) (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In beiden Studien TELESTAR und TELECAST zeigten alle Auswertungen eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) über die doppelblinde Studienphase. Für die prozentuale Änderung zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Telotristatethyl (TELESTAR). Dieser Effekt kann

hinreichend sicher als mindestens „klein“ angesehen werden (IQWiG Allgemeine Methoden 5.0). Für die anderen Auswertungen zu dem Endpunkt Reduktion der 5-HIES (Urin) ergaben sich keine klinisch relevanten Effekte, was sich zum Teil durch die hohe Variabilität der 5-HIES (Urin) erklären lässt. Diese beobachtete Variabilität kann zum einen durch den Zeitpunkt der Messung im Verhältnis zum Zeitpunkt der Gabe von Octreotid erklärt werden und zum anderen durch eine variable Serotoninproduktion, die in der Natur des Tumors begründet ist. Weitere mögliche Einflussfaktoren sind Unterschiede in der Ernährung oder Probleme bei der Einhaltung der Anweisung, den Urin über einen Zeitraum von 24 Stunden zu sammeln. Daher lässt sich zusammenfassend für den beobachteten Effekt für den Endpunkt 5-HIES (Urin) das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ ableiten.

In den Endpunkten Flush-Episoden, abdominelle Schmerzen, zwingender Stuhldrang, Übelkeit und subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms gab es mehrheitlich numerische Vorteile für Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die fehlende statistische Signifikanz lässt sich zum Teil durch methodische Aspekte erklären (siehe Abschnitt 4.4.2). Das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Endpunkte können daher nicht quantifiziert werden.

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte über den validierten allgemeinen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und den validierten krankheitsspezifischen Fragebogen für NET-Patienten, EORTC QLQ-GI.NET21. Ergänzend wurde eine Exit-Interview-Teilstudie zur Erfassung der Patientenpräferenzen bzw. Erfahrungen aus der Studie TELESTAR durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden kurz dargestellt werden.

In beiden Studien, TELESTAR und TELECAST, zeigten sich anhand der EORTC-Fragebögen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Telotristatethyl und Placebo. Mögliche Gründe für die geringen beobachteten Unterschiede zwischen Placebo und Telotristatethyl sind vielfältig und werden in Abschnitt 4.4.2 näher beschrieben.

Die Ergebnisse der Exit-Interview-Teilstudie zur Erfassung der Patientenpräferenzen bzw. Erfahrungen aus der Studie TELESTAR verdeutlichen die erhebliche Belastung, die Patienten mit dem Karzinoid-Syndrom erfahren. Unter Patienten, die mindestens 4 Stuhlgänge pro Tag zu Baseline hatten, waren die häufigen und zwingenden Stuhlgänge das vorrangige Symptom, welches es zu behandeln galt. Eine Verbesserung dieser Symptomatik führte insbesondere zu einer Verbesserung im Alltag, wie zum Beispiel das Gefühl, das Haus wieder verlassen zu können oder die Wiederaufnahme der Teilnahme an sozialen oder anderen Aktivitäten.

Zusammenfassend zeigen die Patienten zwar eine deutliche Verbesserung in der für sie relevanten und die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomatik des Karzinoid-Syndroms (insbesondere Reduktion der Stuhlfrequenz), jedoch ließ sich dieser Effekt anhand der beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und GI.NET21 aus in Abschnitt 4.4.2 genannten methodischen Limitationen der Fragebögen nicht quantifizieren.

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit

In beiden Studien TELESTAR und TELECAST ergaben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo für schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, sowie für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten. Weder in den offenen Extensionsphasen beider RCTs noch in der Langzeitstudie ergaben sich Sicherheitsbedenken. Telotristatethyl erweist sich insgesamt als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel. Es lässt sich somit für die Sicherheit weder ein quantifizierbarer Zusatznutzen noch ein Nachteil ableiten.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es haben sich keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens von Telotristatethyl

Telotristatethyl erweist sich in allen Studien als sehr sichere und wirksame Behandlungsoption für Patienten mit Karzinoid-Syndrom, das nicht ausreichend durch Somatostatin-Analoga kontrolliert werden kann. Für diese Patientengruppe gibt es bisher keine zugelassenen, zufriedenstellenden Behandlungsalternativen. Die unter der Behandlung mit Telotristatethyl beobachteten Nebenwirkungen wurden als leicht und moderat eingestuft und waren gut kontrollierbar. Telotristatethyl zeigt insbesondere klinisch relevante Vorteile in der Reduktion der Stuhlfrequenz, die konsistent über alle betrachteten Auswertungen und unabhängig von Baseline-Charakteristika oder Schwere der Diarrhö, zu beobachten war, was zudem die Robustheit der Ergebnisse unterstreicht. Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, hatten dabei eine viel höhere Wahrscheinlichkeit auf eine dauerhafte Response hinsichtlich einer klinisch relevanten Reduktion in der täglichen Stuhlfrequenz im Vergleich zu Placebo. Die beobachteten Vorteile zeigten sich über die gesamte doppelblinde Studienphase und darüber hinaus (offene Extensionsphase). Die häufige und durch bisherige Therapien nicht kontrollierbare Stuhlfrequenz stellt dabei das Symptom dar, das die Lebensqualität der Patienten am meisten beeinflusst und erhebliche Auswirkungen auf körperliche, soziale und emotionale Lebensbereiche hat. Zusammenfassend liegt aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Abschwächung schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl, welches zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogon-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analogon-Therapie zugelassen ist [4]. Es handelt sich bei Xermelo® um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen gilt daher durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Lediglich ist gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet daher wie folgt:

Wie hoch ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl in der Symptombehandlung des Karzinoid-Syndroms hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Fachinformation erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analogon-Therapie behandelt werden kann.

Die **Intervention**, Telotristatethyl, ist ein orales Therapeutikum zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö. Eine Behandlung mit Telotristatethyl ist laut Fachinformation indiziert bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie. Telotristatethyl wird dabei in Kombination mit Somatostatin-Analoga eingenommen. Bei Telotristatethyl handelt sich um einen Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase, dem Umsatz-limitierenden Enzym der Serotonin-Biosynthese. Laut Fachinformation nehmen Patienten 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich ein.

Die Bestimmung der zweckmäßigen **Vergleichstherapie** ist für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht erforderlich. Die Nutzenbewertung von Orphan Drugs und somit auch die vorliegende Nutzenbewertung von Xermelo® erfolgt nicht gegenüber einer vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie, sondern auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien. Es handelt sich dabei um zwei randomisierte Placebo-kontrollierte Studien (TELESTAR und TELECAST) und ergänzend um eine zweiarmige, offene Langzeitstudie (TELEPATH).

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden für die Erkrankung patientenrelevante **Endpunkte** herangezogen. Diese umfassen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse). Mortalität wurde ihm Rahmen der Sicherheit erfasst. Eine detaillierte Beschreibung ist in den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.3.2.3 aufgeführt.

Studientyp: Die Nutzenbewertung von Xermelo® erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden Studien. Zur Vollständigkeit wird dennoch eine systematische Literaturrecherche nach RCTs sowie nach weiteren Untersuchungen (ohne RCT-Filter) durchgeführt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des Zusatznutzens des Orphan Drugs Xermelo® auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien beschrieben werden. Ergänzend wurde eine Suche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2.3).

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit Telotristatethyl als Intervention dargestellt (Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3).

Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet des Arzneimittels [4]
E2	**Intervention**	Telotristatethyl 250 mg in der zugelassenen Anwendung als Ergänzung zu Somatostatin-Analoga	Empfohlene Dosierung laut Fachinformation des Arzneimittels [4]
E3	**Endpunkte**	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit)	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands. (Eine detaillierte Darstellung befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2)
E4	**Studientyp**	Studien im RCT-Design	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz (VerfO des G-BA, 5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2).
E5	**Publikationstyp**	Volltextpublikation oder Studienbericht Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache	Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eingeschlossen werden sollen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt werden soll, werden lediglich Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten; dies betrifft insbesondere primäre Studiendaten, anhand derer der Zusatznutzen beurteilt wird.
E6	**Komparator**	-	Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Orphan Drugs nicht erbracht werden. Die Nutzenbewertung von Orphan Drugs erfolgt auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien.

Tabelle 4-3: Kriterien zum Ausschluss von Studien aus der Nutzenbewertung

Ausschlusskriterien (A)	
A1 (Population)	Andere Indikation als E1
A2 (Intervention)	Andere Intervention als E2
A3 (Endpunkte)	Endpunkte nicht entsprechend E3
A4 (Studientyp)	Keine RCT
A5 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen, Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A6 (Komparator)	Komparator nicht entsprechend E6

Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [5]. Für die Selektion von weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) wurden die Ein- und Ausschlusskriterien im Hinblick auf E4/A4 (Studientyp) entsprechend angepasst.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Orphan Drugs Xermelo® auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien beschrieben werden. Zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools auch außerhalb der Zulassungsstudien wurde ergänzend eine vollständige bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Telotristatethyl als Prüfintervention durchgeführt.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „*Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)*“ durchgeführt. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen, da die Intervention mit dem neuen Wirkstoff Telotristatethyl nur wenige Treffer vermuten ließ. Um die Suche möglichst sensitiv zu belassen und die Identifikation aller Studientypen mit Telotristatethyl zu erlauben, wurde

weiterhin auf den Einsatz eines vorgeschalteten RCT-Filters verzichtet. Es wurden nur Studien in englischer oder deutscher Sprache berücksichtigt.

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A für jede Datenbank detailliert gelistet. Die Suchstrategien enthalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zusätzlich zur bibliographischen Literaturrecherche wurde eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (*ICTRP Search Portal*, http://apps.who.int/tirallsearch/AdvSearch.aspx), dem *EU Clinical Trials Register* (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Es wurden bei der Recherche keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliografische als auch die Studienregistersuche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Erhielten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screening der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Im Zuge der Prüfung von Titel/Abstract und Volltexten ermöglichte die sensitiv gestaltete bibliographische Studiensuche, durch den Verzicht auf einen RCT-Filter, sowohl das Auffinden von RCTs (siehe Abschnitt 4.3.1) als auch von weiteren Untersuchungen mit Telotristatethyl (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*

– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der in diesem Dossier herangezogenen Studien wurden in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F vorgenommen. Die jeweilige Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der in diesem Dossier eingeschlossenen Studien sind ausführlich in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 und im Anhang 4-E dokumentiert.

Für die Nutzenbewertung des Orphan Drugs Xermelo® werden zwei RCTs (TELESTAR, TELECAST) herangezogen. Ergänzend wird die offene, zweiarmige Langzeitstudie TELEPATH dargestellt. Die Bewertung für TELESTAR und TELECAST folgte den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Die Bewertung und Darstellung der offenen, zweiarmigen Langzeitstudie TELEPATH erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns anhand des TREND-Statements (Items 2 bis 13).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

In der für die Nutzenbewertung relevanten RCTs TELESTAR und TELECAST wurden folgenden Patientencharakteristika erhoben und dokumentiert:

Demographische Charakteristika (TELESTAR, TELECAST)

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und Geschlecht
- Ethnizität und Rasse
- Gewicht, Größe und BMI
- Gebärfähiges Alter

Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline (TELESTAR, TELECAST)

- SSA-Therapieregime zu Studienbeginn
- SSA-Therapie zu Studienbeginn
- 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ ULN, > ULN)
- 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden)
- Stuhlgänge (Anzahl/Tag)
- Flush (Anzahl/Tag)
- Abdominelle Schmerzen (wöchentlich)
- Übelkeit (wöchentlich)
- Stuhlkonsistenz (wöchentlich)

Ergänzend wird die Begleittherapie mit Somatostatin-Analoga zu Baseline dargestellt.

In der offenen Langzeitstudie TELEPATH wurden folgende Patientencharakteristika erhoben:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und Geschlecht
- Ethnizität und Rasse
- Gewicht
- Gebärfähiges Alter
- Land und Region

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase der RCTs TELESTAR und TELECAST werden im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse der offenen Langzeitstudie TELEPATH werden im Abschnitt 4.3.2.3.3 ergänzend dargestellt. Jeweils im Anschluss an diese Darstellung werden die Ergebnisse der Studien beschrieben und diskutiert. Die Darstellung umfasst dabei alle patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erfasst wurden.

Gemäß dieser Methodik werden die in Tabelle 4-4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte einschließlich ihrer Zuordnung zu den Endpunkkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit im Rahmen des Nutzendossiers zu Telotristatethyl dargestellt und diskutiert.

Die Ergebnisse der Studien TELESTAR und TELECAST basieren auf dem finalen Studienbericht [6, 7]. Die Ergebnisse der Studie TELEPATH beziehen sich auf eine Interimsanalyse. Dementsprechend liegt lediglich ein Interims-Studienbericht vor [8].

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorie	Endpunkt
Mortalität	Todesfälle [a]
Morbidität	Stuhlfrequenz Flush-Episoden Abdominelle Schmerzen Zwingender Stuhldrang Übelkeit Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms 5-HIES (Urin)
Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 EORTC GI.NET21
Sicherheit	Todesfälle, UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE UE von besonderem Interesse: Symptome des zentralen Nervensystems Gastrointestinale Symptome Leber-spezifische Symptome

[a] Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.

UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 5-HIES (Urin): 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 Stunden-Sammelurin (mg/24 Stunden)

Mortalität

Mortalität ist prinzipiell ein patientenrelevanter Endpunkt und wird regelhaft in jeder Studie erhoben. In den vorliegenden Studien wurde die Anzahl der aufgetretenen Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Dementsprechend wird die Anzahl der Todesfälle in diesem Dossier nicht als separater Endpunkt aufgeführt, sondern im Rahmen der Auswertung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Morbidität

Stuhlfrequenz

Die Stuhlfrequenz gilt als sehr wichtiger, häufig verwendeter, patientenrelevanter Endpunkt in Studien zur Untersuchung des Karzinoid-Syndroms [1, 2, 9]. Sie gilt als ein sensitiver und objektiver Parameter zur Erfassung der Diarrhö. Auch in anderen Studien mit Lanreotid und Octreotid wird die Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz regelmäßig als Maß für die Wirksamkeit verwendet [10-12]. Die Karzinoid-Syndrom begründete Diarrhö ist ein vom Patienten wahrgenommenes Krankheitszeichen und daher als patientenrelevant anzusehen.

Patienten mit Karzinoid-Syndrom leiden unter einer sekretorischen Diarrhö, die durch ein sehr großes Stuhlvolumen charakterisiert ist. Sie entsteht durch eine verminderte Resorption von Elektrolyten, was dazu führt, dass eine große Menge an Wasser im Darmlumen bleibt bzw. die Darmschleimhaut aktiv Wasser ins Darminnere abgibt. Es kommt in der Folge zu einer sehr wässrigen Diarrhö, die nicht immer kontrollierbar ist und auch bei Nahrungskarenz fortbesteht. Unbehandelte Patienten mit Karzinoid-Syndrom können über 10 Stuhlgänge pro Tag haben, was zu einer erheblichen Einschränkung des täglichen Lebens führt [13].

In einer Studie zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET, n=663 Patienten) zeigten Patienten mit Karzinoid-Syndrom die niedrigsten Scores zur allgemeinen Gesundheit. Die erhöhte Anzahl an Stuhlgänge/Tag sowie Flush-Episoden waren dabei die Symptome, die die Lebensqualität am meisten beeinträchtigten. Es zeigte sich, dass bereits eine Erhöhung von durchschnittlich 1 bis 2 Stuhlgängen pro Tag (von durchschnittlich „2 bis 3“ auf „4 bis 6“ Stuhlgänge pro Tag) zu einer erheblichen Verschlechterung in den Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Fatigue, Beeinträchtigung durch Schmerzen, Schlafstörung und sozialer Teilhabe führte [1]. Eine Reduktion der Anzahl der Stuhlgänge von 1 oder 2 Stuhlgängen hat somit eine hohe klinische Relevanz für Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom. Die Daten der Phase-II-Studie LX1606.202 und Ergebnisse zur Reduktion der Stuhlfrequenz von klinischer Studien mit anderen Arzneimitteln bestätigen, dass eine Reduktion von 1 oder 2 Stuhlgängen eine hohe klinische Relevanz hat. Dies wurde in Advisory Boards mit führenden Experten im Bereich der NET und unter Berücksichtigung von Phase II-Daten und anderen Studien ausführlich diskutiert und als klinisch relevante Änderung bestätigt [11, 14-18].

Bei der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten mit metastasierten NET, die ein Karzinoid-Syndrom mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie aufweisen. Diese Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und erhalten zur Behandlung der Symptomatik des Karzinoid-Syndroms bereits eine Therapie mit Somatostatin-Analoga. Die Einnahme von Lanreotid oder Octreotid führt bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom in der Regel zu einer Reduktion von 1 bis 2 Stuhlgängen pro Tag [16, 17, 19]. Eine weitere Reduktion von 1 bis 2 Stuhlgängen pro Tag durch Telotristatethyl ist daher ein klinisch bedeutsames Behandlungsziel in der vorliegenden Indikation.

In den vorliegenden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Stuhlgänge/Tag anhand eines elektronischen Patiententagebuchs täglich erfasst. In der Auswertung wurde die Behandlungsdifferenz zwischen Baseline und Studienende (Woche 12) und gemittelt über die gesamte doppelblinde Studienphase betrachtet. Die Betrachtung des Durchschnitts aller erhobenen Daten über die gesamte doppelblinde Studienphase wird durch eine zu erwartende höhere Präzision erklärt. Auf diese Weise werden alle täglich erhobene Werte in der Auswertung berücksichtigt und es werden den für diesen Endpunkt zu erwartenden Schwankungen Rechnung getragen. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine kontinuierliche Variable, die im Vergleich zu kategorialen Variablen zudem eine sensitivere Messung auf Veränderungen darstellt [6].

Ergänzend wurde eine Responder-Analyse durchgeführt, die den Anteil an Patienten mit einer dauerhaften Response erfasst. Das Responder-Kriterium wurde definiert als eine ≥ 30 %ige Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge pro Tag über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Zur Herleitung wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um die Auswertungen des Endpunktes „Stuhlfrequenz" in klinischen Studien zu untersuchen [11, 14-17]. Zusätzlich flossen die Ergebnisse der Phase II-Studien mit Telotristatethyl und Experten-Meinungen in die Herleitung des Response-Kriteriums mit ein [20]. In der Phase II-Studie LX1606.202 zeigte sich angesichts der beobachteten Standardabweichung, dass eine Reduktion von 25 % bis 30 % der Stuhlfrequenz eine angemessene Effektstärke darstellt, die mit einer patientenberichteten Verbesserung der Symptome in Verbindung gebracht wurde [18, 21, 22]. Eine Studie mit NET-Patienten zeigte zudem, dass Patienten mit eine um etwa 30 % niedrigere Stuhlfrequenz bessere Ergebnisse hinsichtlich emotionalem Wohlbefinden und physischer und sozialer Funktion aufwiesen [1]. Das Responder-Kriterium wurde daher auf eine „≥ 30 %ige Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge pro Tag über einen Zeitraum von ≥ 50 %" festgelegt. Die ursprünglich im Studienprotokoll für die Phase III-Studien vorgesehene Definition von „≥ 25 %ige Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge pro Tag über einen Zeitraum von ≥ 50 %" wurde daher nach Auswertung der Ergebnisse der Phase II-Studien und in Rücksprache mit den klinischen Experten entsprechend geändert (Amendment 2, 11.04.2013). Das Response-Kriterium wurde von der EMA bestätigt und als klinisch relevante Veränderung für die Patienten bewertet [20].

Ergänzende Auswertungen betrachten den Anteil der Tage mit einer ≥ 30 %igen Verbesserung in der Anzahl der Stuhlgänge pro Tag, den Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag (betrachtet über eine Woche), die Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Reduktion der Stuhlfrequenz sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verschlechterung der Stuhlfrequenz.

Flush-Episoden

Neben der Diarrhö bzw. der Stuhlfrequenz gelten Flush-Anfälle als ein sehr häufiges Symptom des Karzinoid-Syndroms. 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 [23]. Der Endpunkt Flush-Episoden ist patientenrelevant, da es sich dabei um ein vom Patienten wahrgenommenes Krankheitssymptome handelt.

Flush-Episoden werden von Patienten als sehr unangenehm empfunden und es gilt neben der Diarrhö als das Symptom, welches die Lebensqualität der Patienten mit Karzinoid-Syndrom nachhaltig beeinträchtigt [1, 3]. In der bereits angesprochenen Studie zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Patienten mit NET, zeigten Patienten, die bereits eine oder mehr Flush-Episoden pro 14 Tage aufwiesen, die schlechtesten Ergebnisse in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bereits ein bis drei Flush-Episoden in den letzten 14 Tagen führte zu einer erheblichen Verschlechterung in den Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Fatigue, Beeinträchtigung durch Schmerzen,

Schlafstörung und sozialer Teilhabe im Vergleich zu Patienten, die keine Flush-Episode in den letzten 14 Tagen berichteten [1].

In den vorliegenden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Flush-Episoden anhand eines elektronischen Patiententagebuchs täglich erfasst.

Abdominelle Schmerzen

Etwa die Hälfte der Patienten mit Karzinoid-Syndrom berichten neben der anhaltenden Diarrhö periodisch wiederkehrende Unterleibsschmerzen bzw. Krämpfe [24-26]. Der Endpunkt Schmerz ist patientenrelevant, da Schmerzen vom Patienten wahrgenommene Krankheitssymptome sind.

In den vorliegenden Studien TELESTAR und TELECAST wurden abdominelle Beschwerden anhand eines elektronischen Patiententagebuchs täglich erfasst. Die Schmerzintensität der abdominellen Schmerzen, die Patienten in den vorangegangen 24 Stunden am Stärksten erfahren haben, wurde von den Patienten mittels einer 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS) von 0 bis 10 bewertet (0 = kein Schmerz und 10 = stärkster vollstellbarer Schmerz). Die 11-stufige numerische Rangskala ist ein valides und reliables Instrument zur Beurteilung der Schmerzen durch den Patienten [27].

Zwingender Stuhldrang

Die zum Teil nur schwer kontrollierbare Diarrhö und das damit verbundene zwingende Bedürfnis bzw. die in der Situation unmittelbare Notwendigkeit eines Stuhlganges bedeuten für Betroffene eine starke Einschränkung in ihrem Alltag und stellen eine große Belastung dar [2, 28, 29]. Daher hat die Reduktion des zwingenden Stuhldrangs eine hohe klinische Relevanz in der Indikation des Karzinoid-Syndroms. Der zwingende Stuhldrang ist ein vom Patienten wahrgenommenes Krankheitszeichen, welches zu starken Beeinträchtigungen im Alltag führt, und daher als patientenrelevant einzustufen ist.

Zur Erfassung des patientenrelevanten Endpunkts „zwingender Stuhldrang“ sollte der Patient in den vorliegenden Studien TELESTAR und TELECAST mittels des elektronischen Tagebuchs täglich die Frage beantworten, ob er über den Tag hinweg einen zwingenden Stuhldrang hatte (“*Have you felt or experienced a sense of urgency or immediate need to pass stool today?“*).

Übelkeit

Bei einer weiteren möglichen Manifestation der gastrointestinalen Symptome handelt es sich um Übelkeit [30]. Übelkeit ist eine vom Patienten wahrgenommenes Krankheitssymptom und daher als patientenrelevant einzustufen.

Das Empfinden einer Übelkeit bzw. die Schwere einer empfundenen Übelkeit wurde von den Patienten täglich über das elektronische Tagebuch mittels einer 4-stufigen Skala bewertet (0 = keine, 1 = milde, 2 = moderate, 3 = schwerwiegende Übelkeit). Der Endpunkt Übelkeit wurde in den vorliegenden Studien TELESTAR und TELECAST erhoben.

Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

Eine subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms erfolgte anhand zwei Fragestellungen, die mit dem elektronischen Tagebuch in den vorliegenden Studien TELESTAR und TELECAST wöchentlich erfasst wurden. In der Studie TELEPATH war die Erhebung zu Baseline und zu den Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 geplant.

1) *Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms*

Der Patient sollte zunächst die Frage beantworten: „Hatten Sie in den letzten sieben Tagen eine angemessene Linderung der Darmbeschwerden des Karzinoid-Syndroms wie Diarrhö, zwingender Stuhldrang, abdominelle Schmerzen oder Beschwerden?“ (“*In the past 7 days, have you had adequate relief of carcinoid syndrome bowel complaints such as diarrhea, urgent need to have a bowel movement, abdominal pain or discomfort?”*). Patienten hatten die Möglichkeit mit „ja” oder „nein” zu antworten.

Die Behandlung der Diarrhö und insbesondere eine hohe Stuhlfrequenz gilt als wichtigstes Behandlungsziel des Karzinoid-Syndroms, da diese Symptome die Lebensqualität der Patienten am meisten beeinträchtigt [2, 28, 29]. Daher wurde die patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zusätzlich erhoben.

2) Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

Im zweiten Schritt wurde die subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms anhand einer 11-stufigen NRS erhoben. Dabei sollte der Patient die Schwere der Gesamtheit der Symptome des Karzinoid-Syndroms über die letzten sieben Tage auf einer Skala von 0 bis 10 bewerten (0 = keine Symptome und 10 = stärkste vorstellbare Symptome).

Mittels beider Fragestellungen beurteilt der Patient die Verbesserung der gastrointestinalen Symptomatik des Karzinoid-Syndroms bzw. die Schwere der Gesamtheit der Symptome des Karzinoid-Syndroms selbst. Da das eigene Empfinden der Veränderung bzw. der Schwere der Symptomatik prinzipiell patientenrelevant ist, wird die Erhebung des vorliegenden Endpunktes als patientenrelevant betrachtet.

5-HIES (Urin)

Telotristatethyl ist ein Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase (TPH), die den Umsatz-limitierenden Reaktionsschritt in der Serotonin-Biosynthese, die Umwandlung von L-Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan über die TPH, katalysiert (siehe Modul 2). Aufgrund seines Wirkmechanismus ist die Reduktion der Serotonin-Produktion nicht nur ein wichtiges Behandlungsziel sondern auch ein geeigneter Marker für die Aktivität von Telotristatethyl. Hierzu wird in der Regel die Reduktion der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES, engl. 5-HIAA für *5-hydroxyindoleacetic acid*) dem Abbauprodukt von Serotonin, welches mit dem Urin (5-HIES (Urin)) ausgeschieden wird, gemessen. Der Normbereich für 5-HIES (Urin) liegt bei 2 bis 8 mg pro 24 Stunden [24]. Die Bestimmung der 5-HIES (Urin) wird nicht nur zur Diagnose sondern auch zum Krankheits-Monitoring eingesetzt sowie zur Überwachung

des Ansprechens von Therapien. Zudem gibt es zunehmende Evidenz für 5-HIES (Urin) als prognostischen Faktor für eine kürzere Überlebenszeit [31, 32].

Eine erhöhte Serotoninausschüttung wird insbesondere mit der sekretorischen Diarrhö, aber auch mittelfristig mit der Entwicklung einer Karzinoid-Herzerkrankung direkt in Verbindung gebracht. Eine Karzinoid-Herzerkrankung entwickelt sich bei etwa 40 – 70 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom und sie gilt als Todesursache für etwa 30 – 50 % dieser Patienten [32-39]. Die Progression der Karzinoid-Herzerkrankung korrelierte zudem mit erhöhten 5-HIES (Urin)-Werten, dem Metabolit von Serotonin [33]. Eine hohe 5-HIES (Urin)-Konzentration bei NET-Patienten ist zudem mit einer schlechten Überlebensprognose verbunden. In einer prospektiven Studie mit 76 Patienten mit gut differenziertem NET des Mitteldarms hatten Patienten mit einem sehr hohem 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 [31]. Der prognostische Wert von 5-HIES und seine Auswirkungen auf das Überleben für Patienten mit der Karzinoid-Herzerkrankung wurden kürzlich in einer systematischen Literaturübersicht untersucht [40]. Es gibt demnach übereinstimmende Evidenz, die 5-HIES als prognostischen Faktor für die Entwicklung und/oder Progression einer Karzinoid-Herzerkrankung vermuten lassen. Die Karzinoid-Herzerkrankung ist wiederum ein Faktor für eine schlechte Überlebensprognose [40]. Aus diesen Gründen gilt die Reduktion der hohen Serotonin-Konzentration im Blutkreislauf als wichtiges und patientenrelevantes Behandlungsziel, um auch das Auftreten der mittelfristigen Folgen des Karzinoid-Syndroms entgegenzuwirken.

Die Erhebung der 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin ist ein Standardtest, der in der klinischen Praxis durchgeführt wird, um die Aktivität der NET zu untersuchen [41-43]. Die Reduktion der 5-HIES (Urin) wurde in den Studien TELESTAR und TELECAST erhoben. Da falsch positive Resultate durch verschiedene tryptophanreiche Nahrungsmittel wie u. a. Bananen, Avocado, Ananas oder Schokolade aber auch durch andere Arzneimittel entstehen können, sollten entsprechende Nahrungsmittel daher etwa 2 bis 3 Tage vor und während der Durchführung des Tests vermieden werden [23, 34, 44].

Lebensqualität

Direkt von Patienten berichtete Veränderung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in den vorliegenden Studien TELESTAR, TELECAST und TELEPATH über den validierten allgemeinen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem validierten krankheitsspezifischen Fragebogen für NET-Patienten, dem EORTC QLQ-GI.NET21. Die Durchführung des EORTC GI.NET21 in Kombination mit einem allgemeineren Lebensqualität-Fragebogen, wie dem EORTC QLQ-C30, wird in einem Konsensus-Report des *National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting* für Studien zur Untersuchung neuer therapeutischer Wirkstoffe in der Indikation Karzinoid-Syndrom empfohlen [45].

EORTC QLQ-C30

Als generisches Instrument wurde der Fragebogen QLQ-C30 der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) eingesetzt. Der QLQ-C30-Fragebogen ist spezifisch für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen von Krebspatienten entwickelt und validiert [46-49]. Der EORTC QLQ-C30 umfasst insgesamt 30 Fragen in verschiedenen Domänen in Form von Multi-Item Skalen wie auch Einzelskalen:

- Eine Globalskala für den allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensqualität (2 Items)
- Fünf Funktionsskalen, über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden: körperliche Funktion (5 Items), kognitive Funktion (2 Items), emotionale Funktion (4 Items), soziale Funktion (2 Items), Rollenfunktion (2 Items)
- Drei Symptomskalen: Fatigue (3 Items), Schmerz (2 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- Sechs Einzel-Items: Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten

Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet. Die Daten aller Kriterien und Domänen werden zur Auswertung über eine lineare Transformation standardisiert in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands.

EORTC GI.NET21

Als krankheitsspezifisches Instrument zur speziellen Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit NET wurde ergänzend zum QLQ-C30 der QLQ-GI.NET21 der EORTC eingesetzt. Er wird in Kombination mit dem QLQ-C30 angewendet und besteht aus 21 Fragen in Form von den folgenden Multi-Item Skalen wie auch Einzelskalen [50]:

- Fünf Skalen: endokrine Symptomskala (3 Items, Item Nummer 31, 32 und 33), gastrointestinale Symptomskala (5 Items, Item Nummer 34, 35, 36, 37 und 38), Behandlungs-assoziierte Symptomskala (3 Items, Item Nummer 39, 40 und 46), soziale Funktion (3 Items, Item Nummer 42, 44 und 49) und krankheitsbezogene Sorgen (3 Items, Item Nummer 41, 43 und 47)
- Vier Einzel-Items: Muskel-/Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/ Kommunikation, Körperwahrnehmung

Die einzelnen Items werden wie beim QLQ-C30 auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Die Daten aller Kriterien und Domänen werden zur Auswertung über eine lineare Transformation

standardisiert in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands bzw. der Symptome.

Bei dem EORTC QLQ-GI.NET21 handelt es sich um einen klinisch sensitiven, reliablen und validen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, der für Patienten mit NET entwickelt und in einer internationalen, multizentrischen Phase IV-Studie validiert wurde [51]. Die Validierung dieses Fragebogens erfolgte mit Patienten mit NET des Verdauungstrakts, von denen etwa 44 % (n=111/253) ein Karzinoid-Syndrom hatten [51]. Die Durchführung des QLQ-GI.NET21 wird in Ergänzung zu dem EORTC QLQ-C30 für NET-Patienten empfohlen, da er insbesondere die spezifischen Symptome der funktionellen NET, die den größten Einfluss auf die Lebensqualität haben, abbildet [30].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Bewertung einer medikamentösen Therapie im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels von großer Bedeutung. Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA sind unerwünschte Ereignisse prinzipiell patientenrelevant.

Im vorliegenden Nutzendossier werden daher folgende unerwünschte Ereignisse angegeben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ergänzend werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aufgeführt, die aufgrund des Wirkmechanismus und auf Grundlage von Beobachtungen aus Phase I- und Phase II-Studien ausgewählt wurden.

Symptome des zentralen Nervensystems

Obwohl Effekte auf das zentrale Nervensystem für Telotristatethyl nicht erwartet werden, da der Wirkstoff in den relevanten Dosierungen die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann [21, 52], wurden Ereignisse des zentralen Nervensystems als unerwünschte Ereignisse besonderen Interesses überwacht. Hierzu zählten klinisch signifikante Veränderungen wie zum Beispiel depressive Störungen. Die Erhebung erfolgte in den Studien TELESTAR, TELECAST und TELEPATH anhand *preferred terms* (PT) der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ, *standardized MedDRA query*) zu „Depressionen“ und „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“.

Patienten wurden zu jeder Visite auf Anzeichen von Depressionen anhand folgender Fragen untersucht: „Haben Sie sich im letzten Monat öfter niedergeschlagen, depressiv oder hoffnungslos gefühlt?“ (*“During the past month, have you often been bothered by feeling down, depressed or hopeless?“*) sowie „Hatten Sie im letzten Monat öfter das Gefühl wenig Interesse oder Freude an Dingen zu haben?“ (“*During the past month, have you often been*

bothered by little interest or pleasure in doing things?"). Positive Antworten auf diese Fragen vor der ersten Dosierung wurden in die Krankenakte der Patienten notiert. Positive Antworten, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, wurden vom Studienarzt dahingegen geprüft, ob ein unerwünschtes Ereignis und somit ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse vorlag.

Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Symptome wurden zusätzlich aufgrund des Wirkmechanismus und Beobachtungen aus Phase I- und Phase II-Studien als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erhoben, obwohl diese im Studienprotokoll nicht *a priori* festgelegt wurden. Die Erhebung erfolgte in den Studien TELESTAR, TELECAST und TELEPATH anhand PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) zu „Gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren" sowie anhand des PTs „Kotstein".

Leber-spezifische Symptome

Da Erhöhungen der hepatischen Transaminasen nach Mehrfachdosierungen in gesunden Probanden beobachtet wurden, wurde die Überwachung hepatischer Laborparameter als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in den Studien TELESTAR, TELECAST und TELEPATH aufgenommen, obwohl diese im Studienprotokoll nicht *a priori* festgelegt wurden. Die Erhebung erfolgte anhand der PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) zu „Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome".

Erläuterungen zu statistischen *post-hoc* Auswertungen

Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges' g).

Die Ergebnisse der Studie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl wurden in Abschnitt 4.3.1 bzw. in den entsprechenden Unterabschnitten für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Es werden Mittelwertdifferenzen sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g, kurz: H' g) inklusive zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle berechnet, sofern statistisch signifikante Mittelwertsdifferenzen vorlagen.

Hedges' g wird wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Telotristatethyl minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD) und alles mit dem Korrekturfaktor f = 1-(3/(4*(n_Telotristatethyl+n_Komparator-2)-1)) multipliziert.
Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz zu beurteilen [53, 54].

Berechnung der Effektmaße für binäre Daten

Sofern nicht bereits *a priori* definiert, wurde für dichotome Variablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) *post-hoc* auf Basis der jeweiligen Vierfeldertafel berechnet. Beim Auftreten von Nullzellen wurden die relativen Effektmaße mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der

Vierfeldertafel). Falls ein Wert in einer Zelle zwischen 0 und 5 lag, wurde für das OR die Peto-OR-Methode verwendet [53, 54].

Post-hoc Auswertungen für „dauerhafte Responder“

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied für beide Arme für in der Anzahl der dauerhaften Responder war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26). *Post-hoc* Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag.

Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden alle Responder aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm berücksichtigt. Im Placebo-Arm wurden 9 (20 %) und im Telotristatethyl 250 mg-Arm 20 (ca. 44 %) Responder berichtet. Dies entspricht insgesamt 29 dauerhafte Responder und 61 Patienten, die kein dauerhaftes Ansprechen gemäß der oben genannten Definition zeigten, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Es wurde anschließend für alle patientenrelevanten Endpunkt die mittlere Veränderung von Woche 12 zu Baseline ermittelt. Berechnet wurden Mittelwertsdifferenzen (dauerhafte Responder vs. keine dauerhaften Responder) sowie die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle [55]. Für den Endpunkt Sicherheit werden die Anzahl der Patienten aus den beiden Gruppen (dauerhafte Responder vs. keine dauerhaften Responder) deskriptiv gegenübergestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Nutzenbewertung von Xermelo® erfolgte anhand der die Zulassung begründenden Studien. Dabei handelt es sich um die RCTs TELESTAR und TELECAST. Ergänzend wurde die Interimsanalyse der zweiarmigen, offenen Langzeitstudie TELEPATH dargestellt. Es wurde keine Meta-Analysen der dargestellten Ergebnisse dieser Studien durchgeführt, da die Studien aus methodischen Gründen (z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien) nicht ausreichend vergleichbar sind. Eine Zusammenführung der Ergebnisse wurde daher als nicht sinnvoll erachtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch" und „niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

TELESTAR

In der Studie TELESTAR wurden für den primären Endpunkt „Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ mehrere Sensitivitätsanalysen für die arzneimittelrechtliche Zulassung durchgeführt:

- Auswertung der Per Protocol (PP)-Population
- Auswertung der ITT-Patienten in Abhängigkeit von der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation an Tag 1. Sofern der Datensatz für diese Auswertung zu der Primäranalyse identisch war, wurde sie nicht durchgeführt. (In der Studie TELESTAR waren diese Datensätze identisch.)
- Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation fehlender Werte: Ersetzung fehlender post-Baseline-Werte mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline. Dies bedeutet, dass eine Veränderung zu Baseline für fehlende Datenpunkte mit dem Wert 0 bewertet wurde.
- Auswertung ausschließlich mit Patienten, die die doppelblinde Studienphase abgeschlossen haben. Fehlende post-Baseline-Werte wurden mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline ersetzt.
- Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation der Werte für die Tage, an denen eine Therapie mit *rescue short-acting* Somatostatin-Analogon eingesetzt wurde. Diese Werte wurden mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline ersetzt.
- Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation der Werte für die Tage, an denen eine Therapie mit *rescue short-acting* Somatostatin-Analogon eingesetzt wurde. Diese Werte wurden mit dem höchsten Wert, der für die Patienten in der doppelblinden Studienphase erfasst wurde, ersetzt.
- Auswertung der ITT-Population zusätzlich stratifiziert nach Region (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) und mit Region als zusätzlichen festen Faktor für das generalisierte lineare Modell (GLM, *Generalized Linear Model*).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Primäranalyse von Telotristatethyl gegenüber Placebo.

Für jeden Wirksamkeitsendpunkt wurden *a priori* zwei Auswertungen definiert: Eine primäre Analyse erfolgte in der Regel mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (unter Berücksichtigung der 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung) oder einer logistischen Regression und eine sekundäre Auswertung mittels eines generalisierten linearen Modells, generalisierten linearen gemischten Modells (GLMM, *Generalized Linear Mixed Model*) oder gemischten Modells für Messwertwiederholungen (MMRM, *Mixed effect Model Repeat Measurement*).

TELECAST

In der Studie TELECAST wurden für den primären Endpunkt „Prozentuale Veränderung in 5-HIES (Urin) zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“ mehrere Sensitivitätsanalysen für die arzneimittelrechtliche Zulassung durchgeführt:

- Auswertung der Per Protocol (PP)-Population

- Auswertung der ITT-Patienten in Abhängigkeit von der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation an Tag 1. Sofern der Datensatz für diese Auswertung zu der Primäranalyse identisch ist, wurde sie nicht durchgeführt. (In der Studie TELECAST waren diese Datensätze identisch.)

- Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation fehlender Werte: Ersetzung fehlender post-Baseline-Werte mit dem durchschnittlichen Wert von 5-HIES (Urin) zu Baseline. Dies bedeutet, dass eine Veränderung zu Baseline für fehlende Datenpunkte mit dem Wert 0 bewertet wurde.

- Auswertung ausschließlich mit Patienten, die die doppelblinde Studienphase abgeschlossen haben. Fehlende Werte zu Woche 12 wurden mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline ersetzt.

- Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation der Werte für Woche 12, sofern in den sieben Tagen vor dem Erhebungszeitpunkt zu Woche 12 eine Therapie mit *rescue short-acting* Somatostatin-Analogon eingesetzt wurde. Diese Werte wurden mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline ersetzt.

- Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation der Werte für Woche 12, sofern in den sieben Tagen vor dem Erhebungszeitpunkt zu Woche 12 eine Therapie mit *rescue short-acting* Somatostatin-Analogon eingesetzt wurde. Diese Werte wurden mit dem höchsten Wert, der für die Patienten in der doppelblinden Studienphase (einschließlich Baseline) erfasst wurde, ersetzt.

- Auswertung der ITT-Population zusätzlich stratifiziert nach Region (für Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und MMRM).

Diese Ergebnisse unterstützen die Ergebnisse der Primäranalyse von Telotristatethyl gegenüber Placebo.

Für jeden Wirksamkeitsendpunkt wurden *a priori* zwei Auswertungen definiert: Eine primäre Analyse erfolgte in der Regel mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (unter Berücksichtigung der 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung) oder einer logistischen Regression und eine sekundäre Auswertung mittels eines GLM, GLMM oder MMRM).

TELEPATH

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Studie TELEPATH waren keine Sensitivitätsanalysen geplant. Die Studie TELEPATH wurde für die Ableitung des Zusatznutzens zudem nicht herangezogen sondern nur ergänzend dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen – RCTs

In den Studien TELESTAR und TELECAST wurden insbesondere für den primären Wirksamkeitsendpunkt Subgruppenauswertungen *a priori* definiert. Diese umfassen Geschlecht und Alter sowie für die Studie TELESTAR die Region. Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere bzw. –stadium liegen nicht vor, da es keine allgemeingültige Einteilung für das vorliegende Indikationsgebiet gibt. Andere als die *a priori* definierten Subgruppenauswertungen werden nicht durchgeführt, da die Studienpopulation in beiden Studien zu klein ist, um Subgruppenergebnisse sinnvoll zu interpretieren oder verlässliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können. Dies trifft auch zu auf die Subgruppenanalyse nach Region für die Studie TELECAST. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden daher keine Subgruppenanalysen herangezogen.

Im vorliegenden Dossier werden die *a priori* definierten Subgruppenanalysen dennoch zur Vollständigkeit für die doppelblinde Studienphase dargestellt und im Folgenden gelistet.

TELESTAR

Für die Studie TELESTAR wurden folgende Subgruppenanalysen im statistischen Analyseplan für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase“ *a priori* definiert:

- Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Baseline 5-HIES (Urin) (≤ ULN, > ULN und unbekannt, wobei ULN: *upper limit of normal* bzw. oberer Wert des Normalbereiches)
- Region (Nordamerika, Europa, übrige Welt)

Folgende Subgruppenanalyse wurde für den primären („Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase“) und für die sekundären Endpunkte („Veränderung der 5-HIES (Urin) zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“, Veränderung in der Anzahl der Flush-Episoden pro Tag gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“, „Veränderung der Bewertung der abdominellen Schmerzen gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“) mit Amendment 1 (18.05.2015) aufgenommen:

- Patienten, die bei Studieneintritt eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten

Folgende Subgruppenanalyse wurde für den sekundären Endpunkt „Flush-Episoden“ mit Amendment 1 (18.05.2015) aufgenommen:

- Durchschnittliche tägliche Flush-Frequenz zu Baseline von mindestens 2 Episoden pro Tag

Folgende Subgruppenanalyse wurde für den sekundären Endpunkt „abdominelle Schmerzen“ mit Amendment 1 (18.05.2015) aufgenommen:

- Durchschnittliche Bewertung der abdominellen Schmerzen von mindestens 3 auf der 11-stufigen NRS zu Baseline

Die Subgruppenanalysen in TELESTAR hatten explorativen Charakter und werden deskriptiv dargestellt.

TELECAST

Für die Studie TELECAST wurden folgende Subgruppenanalysen im statistischen Analyseplan für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Prozentuale Veränderung in 5-HIES (Urin) zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“ *a priori* definiert:

- Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Baseline 5-HIES (Urin) (≤ ULN, > ULN und unbekannt, wobei ULN: *upper limit of normal* bzw. oberer Wert des Normalbereiches)
- Baseline Stuhlfrequenz (≥ 4 und < 4)
- Tägliche Stuhlkonsistenz ≥ 5 bzw. < 5 auf der *Bristol Stool Form Scale* für ≥ 50 % der Tage währen der Run-In-Phase (ja oder nein)
- Durchschnittliche tägliche Flush-Frequenz während der Run-In-Phase (≥ 2 oder < 2)
- Durchschnittliche tägliche Bewertung der abdominellen Schmerzen während der Run-In-Phase (≥ 3 oder < 3)
- Anteil der Tage mit Übelkeit während der Run-In-Phase (≥ 20 % oder < 20 %)

Folgende Subgruppenanalyse wurde sowohl für den primären Wirksamkeitsendpunkt („Prozentuale Veränderung in 5-HIES (Urin) zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“) als auch für sekundäre Endpunkte („Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“, „Veränderung der Stuhlkonsistenz (*Bristol Stool Form Scale*) gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“, „Veränderung der Anzahl der Flush-Episoden im Vergleich zu Baseline“, „Veränderung der Bewertung der abdominellen Schmerzen gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“, „Veränderung in der Häufigkeit der

Einnahme von *rescue short-active* Somatostatin-Analoga zur Behandlung der Symptome des Karzinoid-Syndroms im Vergleich zu Baseline“) durchgeführt:

- Patienten, die bei Studieneintritt eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten

Die Subgruppenanalysen in TELECAST hatten explorativen Charakter und werden deskriptiv dargestellt.

Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

TELEPATH

Für die offene Langzeitstudie TELEPATH wurden *a priori* keine Subgruppenanalysen geplant. Es handelt sich bei TELEPATH um eine zweiarmige, offene Langzeitstudie, für die bisher die Ergebnisse einer Interimsanalyse vorliegen. Aufgrund des Studiendesigns werden Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier als nicht sinnvoll erachtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der Nutzenbewertung des Orphan Drugs Xermelo® wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
TELESTAR (LX1606.301)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen; 36 Wochen Extension (open-label)	Telotristatethyl 250 mg tid, Telotristatethyl 500 mg tid, Placebo tid
TELECAST (LX1606.303)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen; 36 Wochen Extension (open-label)	Telotristatethyl 250 mg tid, Telotristatethyl 500 mg tid, Placebo tid
LX1606.202	ja	ja	abgeschlossen	2 Phasen (1. Dosiseskalation, 2. Bestätigung der Dosisfindung) jeweils: 28 Tage doppelblind und 14 Tage follow-up	Telotristatethyl 150 mg tid, Telotristatethyl 250 mg tid, Telotristatethyl 350 mg tid, Telotristatethyl 500 mg tid, Placebo tid
tid: dreimal täglich ("*ter in die*")					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-5 bilden den Studienstatus zum 15.08.2017 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
LX1606.202	Bei der Studie LX1606.202 handelt es sich um eine vierwöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase II-Studie. Ziel dieser Phase II-Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von verschiedenen oral verabreichten Telotristatethyl-Dosierungen. Nur drei der 23 Patienten erhielten die laut Fachinformation zugelassene Dosierung von 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich ergänzend zu Octreotid. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl und der sehr kurzen Studiendauer wird diese Studie als nicht aussagekräftig für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Telotristatethyl angesehen und daher nicht im vorliegenden Dossier berücksichtigt. Die vollständigen Studienunterlagen werden jedoch mit dem Dossier eingereicht.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

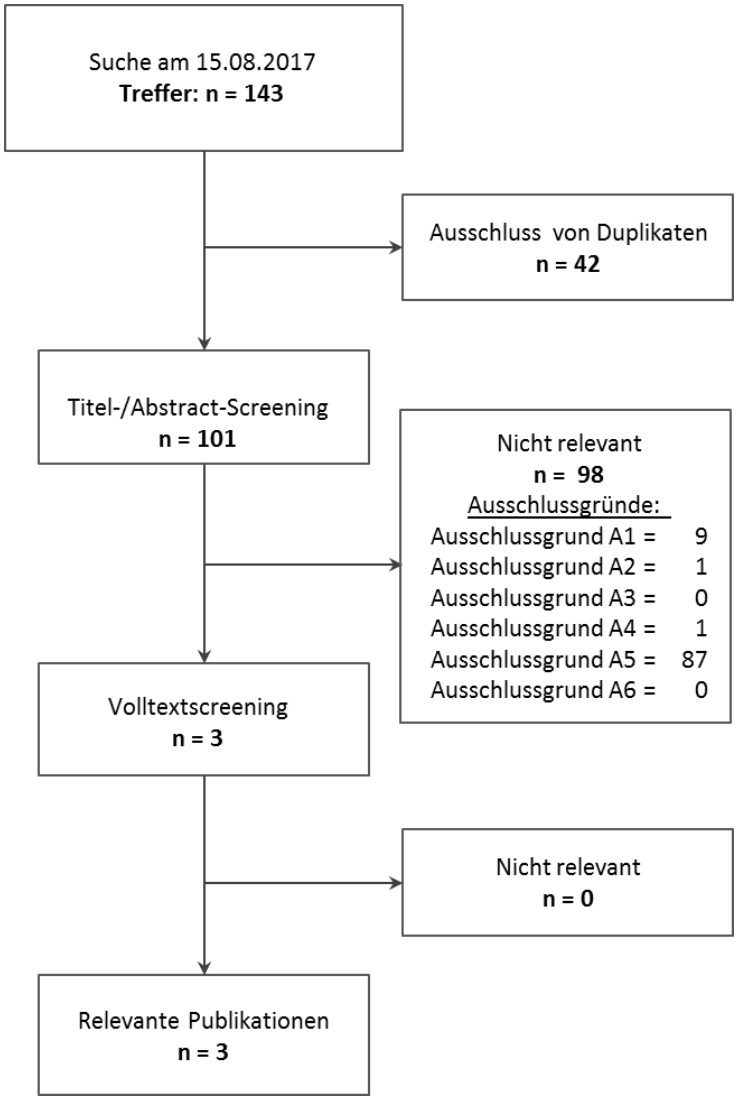

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nach Ausschluss der Dubletten und nicht relevanter Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract mittels der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 3 Publikationen zu 2 Studien identifiziert: eine Publikation zu der Phase III-Studie TELESTAR [9] und zwei Publikationen zu der Phase II-Studie LX1606.202 [2, 21].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
TELESTAR (LX1606.301)	Clinicaltrials.gov [56] EU-CTR [57] WHO ICTRP [58] PharmNet.Bund [59]	ja	ja	abgeschlossen
TELECAST (LX1606.303)	Clinicaltrials.gov [60] EU-CTR [61] WHO ICTRP [62, 63] PharmNet.Bund [64]	ja	nein	abgeschlossen
LX1606.202	Clinicaltrials.gov [65] WHO ICTRP [66]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-7 bilden den Studienstatus zum 15.08.2017 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
TELESTAR	ja	ja	nein	ja [6]	ja [56-59]	ja [9]
TELECAST	ja	ja	nein	ja [7]	ja [60-64]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die in der Studiensuche identifizierte Studie LX1606.202 wird, wie bereits zuvor in Tabelle 4-6 aufgeführt, aufgrund einer sehr geringen Anzahl an Patienten, die Telotristatethyl in der zulässigen Dosis erhalten haben (3/23), und der kurzen Studiendauer von 4 Wochen als nicht aussagekräftig für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Telotristatethyl angesehen und daher nicht im vorliegenden Dossier dargestellt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
TELESTAR	RCT, doppelblind, parallel, 3-armig, multizentrisch	Patienten ≥ 18 Jahre mit einem gut differenzierten, metastasierten NET Durchschnittlich ≥ 4 Stuhlgänge/Tag während der Run-In-Phase Stabile Dosis einer SSA-Therapie (höchste tolerierte, zugelassene Dosierung)	Placebo tid (n=45) 250 mg Telotristatethyl tid (n=45) 500 mg Telotristatethyl tid (n=46)	Run-In: 3-4 Wochen Behandlung: 12 Wochen Offene Verlängerungsphase: 36 Wochen	Ort: 48 Studienzentren in USA, Kanada, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Italien, Frankreich, Spanien, Schweden, Belgien, Niederlande, Israel und Australien Studienzeitraum: 08.01.2013 bis 21.03.2016	Primärer Endpunkt: Anzahl der Stuhlgänge/Tag Sekundäre Endpunkte: 5-HIES (Urin), Flush-Episoden, abdomineller Schmerz Weitere Endpunkte: Patienten mit anhaltender Response, EORTC QLQ-C30 und GI.NET21, patientenberichtete Verbesserung der Symptome, Stuhldrang , Übelkeit, Sicherheit
TELECAST	RCT, doppelblind, parallel, 3-armig, multizentrisch	Patienten ≥ 18 Jahre mit einem gut differenzierten, metastasierten NET Patienten, die mit einer stabilen SSA-Dosis behandelt werden: < 4 Stuhlgänge/Tag und	Placebo tid (n=26) 250 mg Telotristatethyl tid (n=25) 500 mg Telotristatethyl tid (n=25)	Run-In: 3-4 Wochen Behandlung: 12 Wochen Offene Verlängerungsphase: 36 Wochen	Ort: 31 Studienzentren in USA, Kanada, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Spanien, Schweden, Belgien, Niederlande, Israel	Primärer Endpunkt: Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, 5-HIES (Urin) Sekundäre Endpunkte: Anzahl der Stuhlgänge/Tag, Flush-Episoden,

	mindestens 1 weiteres der vorab definierten Symptoms des Karzinoid-Syndroms Sofern keine SSA-Behandlung vorlag: mindestens 1 der vorab definierten Symptome des Karzinoid-Syndroms	und Australien Studienzeitraum: 11.03.2014 bis 29.03.2016	abdomineller Schmerz Weitere Endpunkte: patientenberichtete Verbesserung der Symptome, Patienten mit anhaltender Response, EORTC QLQ-C30 und GI.NET21, Stuhldrang Sicherheit
SSA: Somatostatin-Analoga, NET: neuroendokrine Tumoren, 5-HIES (Urin): 5-Hydroxyindolessigsäure, tid: dreimal täglich (“*ter in die*”)			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Telotristatethyl 250 mg**	**Telotristatethyl 500 mg**	**Placebo**	**Vor-/ Begleitbehandlung**
TELESTAR	Dreimal täglich: Telotristatethyl 250 mg (1 Tablette) + Placebo (1 Tablette)	Dreimal täglich: Telotristatethyl 250 mg (2 Tabletten)	Dreimal täglich: Placebo (2 Tabletten)	Die Patienten wurden begleitend individuell mit einer bereits bestehenden SSA-Therapie (feste Dosierung) behandelt.
TELECAST	Dreimal täglich: Telotristatethyl 250 mg (1 Tablette) + Placebo (1 Tablette)	Dreimal täglich: Telotristatethyl 250 mg (2 Tabletten)	Dreimal täglich: Placebo (2 Tabletten)	Über 90 % der Patienten wurden begleitend individuell mit einer bereits bestehenden SSA-Therapie (feste Dosierung) behandelt.
SSA: Somatostatin-Analoga				

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (TELESTAR) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**TELESTAR (doppelblinde Phase)**			**TELESTAR (offene Extensions-Phase)**			
Gruppe	**Placebo N=45**	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**	**Placebo N=45**	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**	**Gesamt N=135**
n	45	45	45	38	39	38	115
Demographische Charakteristika (Safety-Population)							
Alter							
MW (SD)	63,3 (8,67)	62,4 (9,12)	64,9 (9,06)	62,6 (8,71)	61,8 (9,28)	65,3 (9,71)	63,2 (9,28)
Min, Max	42, 80	37, 83	44, 88	42, 80	37, 83	44, 88	37, 88
< 65 Jahre, n (%)	25 (55,6)	26 (57,8)	22 (48,9)	23 (60,5)	23 (59,0)	17 (44,7)	63 (54,8)
≥ 65 Jahre, n (%)	20 (44,4)	19 (42,2)	23 (51,1)	15 (39,5)	16 (41,0)	21 (55,3)	52 (45,2)
Geschlecht, n (%)							
männlich	25 (53,3)	21 (46,7)	25 (55,6)	19 (50,0)	17 (43,6)	23 (60,5)	59 (51,3)
weiblich	21 (46,7)	25 (53,3)	20 (44,4)	19 (50,0)	22 (56,4)	15 (39,5)	56 (48,7)
Ethnizität[a], n (%)							
Hispanisch oder Latino	0	0	1 (2,2)	0	0	0	0
Nicht hispanisch oder Latino	45 (100)	44 (97,8)	44 (97,8)	38 (100)	38 (97,4)	38 (100)	114 (99,1)
Rasse[a], n (%)							
Weiß	40 (88,9)	41 (91,1)	40 (88,9)	33 (86,8)	36 (92,3)	35 (92,1)	104 (90,4)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (2,2)	0	0	1 (2,6)	0	0	1 (0,9)
Asiat				0	0	0	0
Amerikanische Indianer oder Alaska nativ	0	0	0	1 (2,6)	0	0	1 (0,9)
Hawaiianer nativ oder andere pazifische Insulaner	1 (2,2)	0	0	0	0	0	0

Studie	TELESTAR (doppelblinde Phase)			TELESTAR (offene Extensions-Phase)			
Gruppe	**Placebo N=45**	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**	**Placebo N=45**	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**	**Gesamt N=135**
Andere	0	0	1 (2,2)	0	0	0	0
Gewicht (kg)							
n	43	44	44	36	38	37	111
MW (SD)	70,87 (13,940)	70,05 (14,832)	73,44 (19,971)	71,84 (14,118)	70,03 (14,994)	74,37 (18,813)	72,07 (16,066)
Größe (cm)							
n	39	41	40	33	36	35	104
MW (SD)	168,80 (10,707)	169,32 (9,607)	169,93 (10,436)	168,05 (10,861)	169,17 (9,977)	171,05 (10,108)	169,45 (10,283)
Baseline BMI (kg/m^2)[b]							
n	38	41	39	32	36	34	102
MW (SD)	25,13 (4,790)	24,26 (4,702)	25,24 (5,352)	25,57 (4,812)	24,47 (4,875)	25,18 (4,956)	25,05 (4,856)
Gebärfähiges Alter, n (%)							
Ja	3 (6,7)	0	0	3 (7,9)	0	0	3 (2,6)
Nein	18 (40,0)	24 (53,3)	20 (44,4)	16 (42,1)	22 (56,4)	15 (39,5)	53 (46,1)
Nicht zutreffend	24 (53,3)	21 (46,7)	25 (55,6)	19 (50,0)	17 (43,6)	23 (60,5)	59 (51,3)
SSA-Therapie und Krankheitscharakteristika (ITT-Population)							
SSA-Therapieregime zu Studienbeginn[c], n (%)							
Alle 3 Wochen	11 (24,4)	11 (24,4)	17 (37,8)	9 (23,7)	8 (20,5)	13 (34,2)	30 (26,1)
Alle 4 Wochen	34 (75,6)	34 (75,6)	28 (62,2)	29 (76,3)	31 (79,5)	25 (65,8)	85 (73,9)
SSA-Therapie zu Studienbeginn, n (%)							
Octreotid	30 (66,7)	40 (88,9)	33 (73,3)	25 (65,8)	34 (87,2)	27 (71,1)	86 (74,8)
Lanreotid	15 (33,3)	5 (11,1)	12 (26,7)	13 (34,2)	5 (12,8)	11 (28,9)	29 (25,2)

Studie	TELESTAR (doppelblinde Phase)			TELESTAR (offene Extensions-Phase)			
Gruppe	**Placebo N=45**	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**	**Placebo N=45**	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**	**Gesamt N=135**
5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung							
≤ ULN	12 (26,7)	12 (26,7)	12 (26,7)	11 (28,9)	11 (28,2)	11 (28,9)	33 (28,7)
> ULN	26 (57,8)	26 (57,8)	26 (57,8)	21 (55,3)	21 (53,8)	23 (60,5)	65 (56,5)
Unbekannt	7 (15,6)	7 (15,6)	7 (15,6)	6 (15,8)	7 (17,9)	4 (10,15)	17 (14,8)
5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden)							
MW (SD)	80,968 (161,0143)	92,645 (114,8958)	89,502 (144,4695)	-	-	-	-
Stuhlgänge (Anzahl/Tag)							
MW (SD)	5,200 (1,3500)	6,085 (2,0703)	5,805 (1,9624)	-	-	-	-
Flush (Anzahl/Tag)							
MW (SD)	1,791 (1,9344)	2,788 (3,7362)	2,712 (3,3608)	-	-	-	-
Abdominelle Schmerzen (wöchentlich)							
MW (SD)	2,473 (2,3201)	2,615 (2,2657)	2,633 (2,1779)	-	-	-	-
Übelkeit (wöchentlich)							
MW (SD)	0,447 (0,5910)	0,664 (0,6168)	0,725 (0,6687)	-	-	-	-
Stuhlkonsistenz (wöchentlich)							
MW (SD)	5,917 (0,6993)	5,934 (0,5031)	5,970 (0,6886)	-	-	-	-

[a] Informationen hinsichtlich der Rasse waren nicht für alle 11 Patienten aus Frankreich vorhanden; Informationen zur Ethnizität fehlten bei einem dieser Patienten.

[b] Berechnung BMI: Gewicht (kg) / (Größe [cm] * 0,01)^2

[c] Patienten, die eine SSA-Therapie alle 2 Wochen oder eine SSA-Therapie über eine subkutane kontinuierliche Infusionspumpe erhielten wurden der Gruppe „alle 4 Wochen“ zugeordnet.

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, ULN: *Upper Limit of Normal* (oberer Wert des Normalbereiches), SSA: Somatostatin-Analoga, 5-HIES (Urin): 5-Hydroxyindolessigsäure, ITT: *Intent-To-Treat* Population, BMI: *Body Mass Index*

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (TELECAST) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**TELECAST (doppelblinde Phase)**			**TELECAST (offene Extensions-Phase)**			
Gruppe	**Placebo N=26**	**Telotristatethyl 250 mg N=25**	**Telotristatethyl 500 mg N=25**	**Placebo N=26**	**Telotristatethyl 250 mg N=25**	**Telotristatethyl 500 mg N=25**	**Gesamt N=76**
n	26	25	25	24	22	21	67
Demographische Charakteristika (Safety-Population)							
Alter							
MW (SD)	62,2 (10,32)	63,6 (12,62)	62,7 (11,97)	63,8 (8,99)	62,5 (12,75)	63,7 (12,68)	63,3 (11,36)
Min, Max	41, 78	38, 84	35, 83	45, 78	38, 84	35, 83	35, 84
< 65 Jahre, n (%)	12 (46,2)	14 (56,0)	15 (60,0)	10 (41,7)	13 (59,1)	12 (57,1)	35 (52,2)
≥ 65 Jahre, n (%)	14 (53,8)	11 (44,0)	10 (40,0)	14 (58,3)	9 (40,9)	9 (42,9)	32 (47,8)
Geschlecht, n (%)							
männlich	13 (50,0)	14 (56,0)	15 (60,0)	13 (54,2)	12 (54,5)	14 (66,7)	39 (58,2)
weiblich	13 (50,0)	11 (44,0)	10 (40,0)	11 (45,8)	10 (45,5)	7 (33,3)	28 (41,8)
Ethnizität[a], n (%)							
Nicht hispanisch oder Latino	25 (96,2)	25 (100)	25 (100)	23 (95,8)	22 (100)	21 (100)	66 (98,5)
Rasse[a], n (%)							
Weiß	25 (96,2)	25 (100)	23 (92,0)	23 (95,8)	22 (100)	20 (95,2)	65 (97,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	0	0	1 (4,0)	0	0	1 (4,8)	1 (1,5)
Andere	0	0	1 (4,0)				
Gewicht (kg)							
n	26	25	25	24	22	21	67
MW (SD)	76,38 (16,959)	74,74 (17,839)	76,69 (26,188)	78,48 (15,895)	76,15 (18,478)	72,46 (17,800)	75,83 (17,288)
Größe (cm)							
n	25	23	24	23	20	20	63
MW (SD)	169,48 (9,765)	169,74 (10,025)	170,08 (8,525)	170,23 (9,800)	170,51 (10,442)	171,02 (8,985)	170,57 (9,609)

Studie	TELECAST (doppelblinde Phase)			TELECAST (offene Extensions-Phase)			
Gruppe	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25	Gesamt N=76
Baseline BMI (kg/m²)[b]							
n	25	23	24	23	20	20	63
MW (SD)	26,28 (4,364)	25,96 (5,258)	26,21 (9,213)	26,85 (4,077)	26,29 (5,488)	24,20 (4,380)	25,83 (4,724)
Gebärfähiges Alter, n (%)							
Ja	2 (7,7)	4 (16,0)	1 (4,0)	1 (4,2)	4 (18,2)	1 (4,8)	6 (9,0)
Nein	11 (42,3)	7 (28,0)	9 (36,0)	10 (41,7)	6 (27,3)	6 (28,6)	22 (32,8)
Nicht zutreffend	13 (50,0)	14 (56,0)	15 (60,0)	13 (54,2)	12 (54,5)	14 (66,7)	39 (58,2)
SSA-Therapie und Krankheitscharakteristika (Sicherheits-Population)							
SSA-Therapieregime zu Studienbeginn[c], n (%)							
Alle 3 Wochen	6 (23,1)	7 (28,0)	9 (36,0)	6 (25,0)	5 (22,7)	7 (33,3)	18 (26,9)
Alle 4 Wochen	20 (76,9)	15 (60,0)	11 (44,0)	18 (75,0)	14 (63,6)	11 (52,4)	43 (64,2)
Keine SSA-Behandlung[d]	0	3 (12,0)	5 (20,0)	0	3 (13,6)	3 (14,3)	6 (9,0)
SSA-Therapie zu Studienbeginn, n (%)							
Octreotid	12 (46,2)	17 (68,0)	16 (64,0)	11 (45,8)	15 (68,2)	14 (66,7)	40 (59,7)
Lanreotid	14 (53,8)	5 (20,0)	3 (12,0)	13 (54,2)	4 (18,2)	3 (14,3)	20 (29,9)
Unbekannt[e]	0	0	1 (4,0)	0	0	1 (4,8)	1 (1,5)
Nicht zutreffend	0	3 (12,0)	5 (20,0)	0	3 (13,6)	3 (14,3)	6 (9,0)
5-HIES (Urin) zu Baseline[f]							
≤ ULN	9 (34,6)	5 (20,0)	8 (32,0)	9 (37,5)	4 (18,2)	6 (28,6)	19 (28,4)
> ULN	17 (65,4)	18 (72,0)	17 (68,0)	15 (62,5)	16 (72,7)	15 (71,4)	46 (68,7)
Unbekannt	0	2 (8,0)	0	0	2 (9,1)	0	2 (3,0)
5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden)							

Studie	TELECAST (doppelblinde Phase)			TELECAST (offene Extensions-Phase)			
Gruppe	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25	Gesamt N=76
MW (SD)	81,992 (113,6093)	86,300 (73,5078)	66,048 (88,9429)	-	-	-	-
Stuhlgänge (Anzahl/Tag)							
MW (SD)	2,186 (0,6706)	2,529 (1,2497)	2,786 (1,5651)	-	-	-	-
Flush (Anzahl/Tag)							
MW (SD)	3,713 (4,0822)	2,655 (3,6688)	1,822 (2,1673)	-	-	-	-
Abdominelle Schmerzen (wöchentlich)							
MW (SD)	1,739 (1,7365)	1,168 (1,4782)	1,806 (1,7144)	-	-	-	-
Übelkeit (wöchentlich)							
MW (SD)	0,431 (0,6085)	0,274 (0,4550)	0,399 (0,5305)	-	-	-	-
Stuhlkonsistenz (wöchentlich)							
MW (SD)	4,965 (0,9052)	5,113 (0,8410)	5,289 (0,8321)	-	-	-	-

[a] Informationen Rasse und Ethnizität fehlten für einen Patienten aus Frankreich.

[b] Berechnung BMI: Gewicht (kg) / (Größe [cm] * 0,01)^2

[c] Patienten, die eine SSA-Therapie alle 2 Wochen oder eine SSA-Therapie über eine subkutane kontinuierliche Infusionspumpe erhielten wurden der Gruppe „alle 4 Wochen“ zugeordnet.

[d] Patienten, die der Gruppe „Keine SSA-Behandlung“ zu Studienbeginn zugeordnet wurden, wurden nicht gleichzeitig in der Gruppe „unbekannt“ bei SSA-Therapie zu Studienbeginn berücksichtigt. Siehe Fußnote „e“ für weitere Informationen.

[e] In dem ursprünglichen eCRF gab es keine Möglichkeit „nicht zutreffend“ für Patienten, die keine SSA-Therapie zu Baseline erhielten, zu wählen. Deshalb wurde SSA-Therapie für drei Patienten als „unbekannt“ eingestuft. Dabei handelte es sich um Patienten, die keine SSA-Therapie als Begleittherapie erhielten. Später wurde der eCRF mit der Kategorie „nicht zutreffend“ aktualisiert.

[f] Die Kategorie „5-HIES (Urin) zu Baseline“ stellt eigentlich das Stratifizierungsmerkmal für die Randomisierung dar. Bei den zwei Patienten aus der Kategorie „unbekannt“ fehlten die 5-HIES (Urin)-Werte vor der Randomisierung. Die Baseline-Werte werden aber in der Analyse der absoluten und prozentualen Veränderung von Baseline berücksichtigt.

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, ULN: *Upper Limit of Normal* (oberer Wert des Normalbereiches), SSA: Somatostatin-Analoga, 5-HIES (Urin): 5-Hydroxyindolessigsäure, ITT: *Intent-To-Treat* Population, BMI: *Body Mass In*dex, eCRF: *electronic Case Report Form*

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurden zwei RCTs identifiziert, die die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien erfüllten und die Zulassung von Xermelo® begründen: TELESTAR und TELECAST.

TELESTAR

Studiendesign

Bei der Phase III-Zulassungsstudie TELESTAR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl an erwachsenen NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom und unzureichender Symptomkontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie.

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histopathologisch bestätigten, gut differenzierten, metastasierten NET und einer bekannten Anamnese eines Karzinoid-Syndroms mit im Mittel mindestens vier Stuhlgängen pro Tag in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium von mindestens vier Stuhlgängen pro Tag erfolgte in enger Absprache mit medizinischen Fachexperten und anhand publizierter Studien, die ähnliche Werte verwendeten [11, 16]. Des Weiteren sollte eine stabile Dosierung mit Somatostatin-Analoga über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten vor der Run-In-Phase vorliegen. Dabei sollte eine minimale Dosierung von 30 mg alle vier Wochen für Octreotid LAR bzw. 120 mg alle vier Wochen für Lanreotid Depot vorliegen. Patienten, die diese genannten Dosierungen nicht vertragen haben, konnten dennoch an der Studie mit der individuell maximal verträglichen Dosis teilnehmen. Das Dosisregime (Dosis und Frequenz) der bestehenden Therapie mit Somatostatin-Analoga musste im entsprechenden Land des Verschreibers zugelassen sein. Kurz-wirksame Somatostatin-Analoga waren als Begleitmedikation (*rescue medication*) erlaubt, sofern es klinisch indiziert war. Das Vorliegen einer Diarrhö, die auf andere Erkrankungen als das Karzinoid-Syndrom zurückzuführen sind, war ein wesentliches Ausschlusskriterium (u. a. Malabsorption von Fett oder Gallensäuren-Malabsorption, „*pancreatic-cholera*“, *Clostridium difficile*). Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in Anhang 4-E.

Die Studie bestand aus den folgenden Phasen (vgl. auch Abbildung 4-2):

- Screening-/Run-In-Phase: Eine drei- bis vierwöchige Screening/Run-In-Phase (in Abhängigkeit des Therapieschemas der bestehenden Therapie mit Somatostatin-Analoga) wurde zur Bestimmung der Baseline-Symptomatik und der Baseline-Charakteristika durchgeführt. Patienten, die ≥ 75 % Compliance in ihren Tagebucheinträgen zur Erfassung der Symptome des Karzinoid-Syndroms zeigten, wurden in die doppelblinde Studienphase überführt.

- Behandlungsphase: Patienten, die für die Studie in Frage kamen, wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme (Placebo: Telotristatethyl 250 mg: Telotristatethyl 500 mg) randomisiert. Die Studienmedikation wurde dreimal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In der ersten Woche erfolgte dabei eine verblindete Titration für die Patienten, die auf 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich randomisiert wurden. Während der Titration erhielten alle Patienten 2 Tabletten dreimal täglich (1x 250 mg Telotristatethyl und 1x Placebo oder 2x Placebo). Ab Woche 2 erhielten alle Patienten die zugewiesene Dosierung, die bis zum Studienende (Woche 12) nicht verändert werden durfte.

- Offene Extensionsphase: Nach Abschluss der doppelblinden Studienphase wurden die Patienten in eine offene Extensionsphase überführt, in der alle Patienten eine Dosierung von 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich erhielten. In der ersten Woche der Extensionsphase (Woche 13) erfolgte eine verblindete Titration für die Patienten, die in der doppelblinden Phase auf Placebo oder Telotristatethyl 250 mg eingestellt waren. Nach Woche 13 erhielten alle Patienten 500 mg Telotristatethyl (zwei Tabletten Telotristatethyl à 250 mg). Bei Anzeichen einer Unverträglichkeit konnte die Dosierung reduziert werden bzw. der Patient wurde aus der Studie genommen, sofern er bereits die niedrige Dosierung von 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich erhielt. Patienten, die auf 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich aufgrund Anzeichen einer Unverträglichkeit titriert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Medical Monitor wieder auf die 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich auftitriert werden.

Nach Studienaustritt erfolge eine 14-tägige Follow-up-Phase, in der der Patient keine Studienmedikation einnehmen sollte. Patienten, die nach Ablauf der Studie die Studienmedikation weiterhin einnehmen wollten, kamen für die offene Langzeitstudie TELEPATH in Betracht.

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

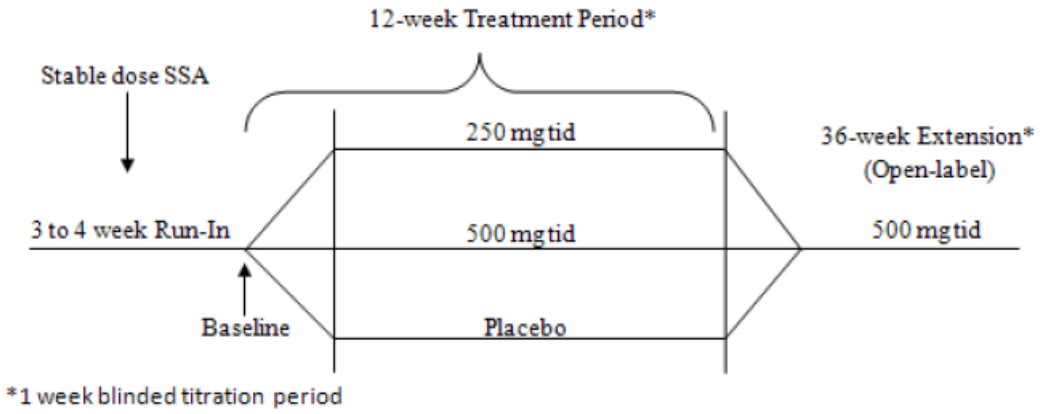

Abbildung 4-2: Studiendesign TELESTAR

Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da in der Extensionsphase alle Patienten eine Dosierung von 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich erhielten, welches nicht der zugelassenen Dosierung (250 mg Telotristatethyl dreimal täglich) entspricht.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zu Baseline

Insgesamt wurden 135 Patienten für die doppelblinde Phase der Studie TELESTAR randomisiert, davon 45 Patienten je Studienarm (Placebo und Telotristatethyl 250 mg bzw. 500 mg). Die randomisierten Patienten hatten ein mittleres Alter von 63,5±9,0 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war in allen Studienarmen ausgewogen und lag durchschnittlich bei etwa 52 % männliche Studienteilnehmer. Nahezu alle Patienten der Gesamtstudienpopulation war nicht hispanisch oder Latino (Ausnahme: n=1 im Telotristatethyl 500 mg-Arm) und bei der großen Mehrheit (> 88 %) handelte es sich um kaukasische/weiße Patienten. Im Durchschnitt waren die Patienten 71,5±16,3 kg schwer und 169,4±10,3 cm groß. Gewicht und Größe entsprechen einem durchschnittlichen BMI von 24,9±5,0 kg/m^2. Insgesamt sind die demographischen Charakteristika der Patienten in den drei Behandlungsarmen vergleichbar.

Krankheitscharakteristika zu Baseline

Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten unterschieden sich über die Behandlungsgruppen nicht maßgeblich. Die Patienten wurden nach 5-HIES (Urin)-Werten stratifiziert randomisiert (Werte ≤ ULN, > ULN und unbekannt). Das Dosisregime (alle drei oder vier Wochen) war in den drei Studienarmen gleichverteilt, wobei die Mehrheit der Patienten die Behandlung mit Somatostatin-Analoga alle vier Wochen erhielten. In der Gesamtpopulation hatten Patienten durchschnittlich 5,7±1,8 Stuhlgänge/Tag, 2,4±3,0 Flush-Anfälle/Tag, 2,6±2,3 Mal pro Woche Episoden mit abdominellen Schmerzen, 0,6±0,6 Mal pro Woche Episoden mit Übelkeit und zeigten einen durchschnittlichen Wert in der Stuhlkonsistenz, die mittels der *Bristol Stool Form Scale* bewertet wurde, von 5,9±0,6 (Skala von 1 bis 7, wobei 1= einzelne, feste Kügelchen (schwer auszuscheiden) und 7= flüssig, ohne feste Bestandteile) [67]. Insgesamt sind die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zu Baseline in den drei Behandlungsarmen vergleichbar.

Begleitmedikation

Gemäß den Einschlusskriterien erhielten alle Patienten bei Studieneintritt bereits mindestens drei Monate lang eine stabile Dosis Somatostatin-Analoga. Die entsprechenden Dosierungen zu Baseline werden in Tabelle 4-13 gelistet. Insgesamt erhielten 103 Patienten (76,3 %) Octreotid und 32 Patienten (23,7 %) Lanreotid.

Tabelle 4-13: Somatostatin-Analoga Begleitmedikation zu Baseline in der Studie TELESTAR (Safety-Population)

TELESTAR SSA-Therapie	Placebo N=45 n (%)	Telotristatethyl 250 mg N=45 n (%)	Telotristatethyl 500 mg N=45 n (%)
Octreotid	30 (66,7)	40 (88,9)	33 (73,3)
20 mg	0	0	3 (6,7)
30 mg	23 (51,1)	33 (73,3)	24 (53,3)
40 mg	2 (4,4)	3 (6,7)	4 (8,9)
60 mg	3 (6,7)	2 (4,4)	1 (2,2)
90 mg	0	1 (2,2)	0
Octreotid-Pumpe	2 (4,4)	1 (2,2)	1 (2,2)
Lanreotid	15 (33,3)	5 (11,1)	12 (26,7)
90 mg	0	0	3 (6,7)
120 mg	15 (33,3)	5 (11,1)	9 (20,0)

SSA: Somatostatin-Analoga

Weitere Begleitmedikationen waren erlaubt, mussten jedoch dokumentiert werden und deren Dosierung musste während der Run-In-Phase sowie in der doppelblinden Studienphase stabil gehalten werden. Eine Behandlung mit verschreibungspflichtigen oder rezeptfreien Antidiarrhoika, Gallensäurebinder oder Pankreasenzymen war zulässig, sofern die Anwendung dieser Arzneimittel mit einer dokumentierten Krankheitsgeschichte (z. B. Malabsorption von Fett, Gallensäure-Malabsorption oder Fettstuhl (Steatorrhö)) in Zusammenhang gebracht werden konnte.

Die Anwendung oder Durchführung jeglicher Tumor-gerichteten Therapie (u. a. hepatische Embolisation, Interferon, Chemotherapie, Radiotherapie, radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga oder Tumor Debulking (Reduktion der Tumormasse)) war während der doppelblinden Studienphase nicht zulässig.

Begleittherapien, die von ≥ 10 % der Patienten während der doppelblinden Studienphase eingenommen wurden, sind in Tabelle 4-14 gelistet.

Tabelle 4-14: Begleittherapien, die von ≥ 10 % der Patienten während der doppelblinden Studienphase eingenommen wurden, nach ATC Level 2 und *preferred term* (PT) (TELESTAR, Safety-Population)

ATC Level 2 **Preferred Term (PT)**	**Placebo** **N=45** **n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg** **N=45** **n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg** **N=45** **n (%)**
Analgetika	21 (46,7)	27 (60,0)	30 (66,7)
Paracetamol	12 (26,7)	11 (24,4)	13 (28,9)
Antianämische Präparate	10 (22,2)	12 (26,7)	14 (31,1)
Cyanocobalamin	7 (15,6)	9 (20,0)	7 (15,6)
Antidiarrhoikum, intestinal anti-inflammatorische Substanzen/ Antiinfektiva	17 (37,8)	23 (51,1)	25 (55,6)
Loperamid	9 (20,0)	7 (15,6)	12 (26,7)
Loperamidhydrochlorid	8 (17,8)	11 (24,4)	7 (15,6)
Antithrombotische Substanzen	12 (26,7)	10 (22,2)	11 (24,4)
Acetylsalicylsäure	7 (15,6)	3 (6,7)	8 (17,8)
Digestivum (einschl. Enzyme)	17 (37,8)	19 (42,2)	16 (35,6)
Pankreatin	15 (33,3)	16 (35,6)	12 (26,7)
Arzneimittel gegen Säure-bedingte Erkrankungen	13 (28,9)	19 (42,2)	27 (60,0)
Omeprazol	5 (11,1)	10 (22,2)	13 (28,9)
Mineralstoffzusätze	17 (37,8)	12 (26,7)	17 (37,8)
Kaliumchlorid	6 (13,3)	6 (13,3)	7 (15,6)
Kalziumkarbonatw/ Vitamin D NOS	4 (8,9)	6 (13,3)	7 (15,6)
Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga	45 (100)	45 (100)	45 (100)
Octreotid acetat	31 (68,9)	36 (80,0)	24 (53,3)
Octreotid	6 (13,3)	9 (20,0)	14 (31,1)
Lanreotid	9 (20,0)	4 (8,9)	6 (13,3)
Lanreotid acetat	6 (13,3)	1 (2,2)	7 (15,6)
Vitamine	17 (37,8)	16 (35,6)	20 (44,4)
Colecalciferol	7 (15,6)	6 (13,3)	10 (22,2)

Ausgewertete Studienpopulationen

Folgende Populationen wurden in der Studie TELESTAR ausgewertet:

Intent-to-treat (ITT) -Population: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die in TELESTAR randomisiert wurden. Sie stellt die Hauptpopulation für die Wirksamkeitsanalyse dar.

Safety-Population: Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation am Tag 1 der doppelblinden Studienphase. Patienten, die auf Telotristatethyl 500 mg dreimal täglich randomisiert wurden, wurden der 500 mg Gruppe zugeordnet, auch wenn die Titration der Dosis erst in der ersten Woche erfolgte. Sie stellt die Hauptpopulation für die Analyse der Sicherheitsendpunkte dar.

Per-Protocol (PP) -Population: Die PP-Population schließt alle ITT-Patienten ein, die die Studienmedikation erhalten haben und für die keine wesentlichen Verletzungen des Protokolls auftraten, die die Erhebung oder Interpretation der Wirksamkeitsanalyse während der doppelblinden Studienphase beeinträchtigen. Patienten mit signifikanten Abweichungen vom Protokoll wurden aus der PP-Population ausgeschlossen. Die Bestimmung der PP-Population erfolgte vor Entblindung der Behandlung. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation am Tag 1 der doppelblinden Studienphase. Patienten, die auf Telotristatethyl 500 mg dreimal täglich randomisiert wurden, wurden der 500 mg Gruppe zugeordnet, auch wenn die Titration der Dosis erst in der ersten Woche erfolgte. Die Analyse der PP-Population wird zusätzlich zur Analyse der ITT-Population als Sensitivitätsanalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt.

TELECAST

Studiendesign

Bei der Phase III-Zulassungsstudie TELECAST handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl in erwachsenen NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom.

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histopathologisch bestätigten, gut differenzierten, metastasierten NET und einer bekannten Anamnese eines Karzinoid-Syndroms, auf das mindestens eines der beiden folgenden Kriterien zutrifft, eingeschlossen:

1. Sofern jegliche Therapie mit Somatostatin-Analoga zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms vorlag, musste diese Therapie mit einer stabilen Dosierung erfolgen, es mussten im Durchschnitt weniger als vier Stuhlgänge/Tag vorliegen und der Patient musste mindestens eines der folgenden Symptome/Anzeichen des Karzinoid-Syndroms aufweisen:

a. Tägliche Stuhlkonsistenz von ≥ 5 auf der *Bristol Stool Form Scale* für ≥ 50 % der Tage der Run-In-Phase, oder

b. eine durchschnittliche tägliche Flush-Frequenz von ≥ 2, oder

c. eine durchschnittliche tägliche Rate von ≥ 3 bezogen auf abdominelle Schmerzen, oder

d. Übelkeit, die ≥ 20 % der Tage vorhanden ist, oder

e. 5-HIES (Urin) liegt über dem oberen Wert des Normalbereiches (ULN).

2. Sofern Patienten nicht mit Somatostatin-Analoga behandelt wurden, mussten die Patienten mindestens eines der folgenden Symptome/Anzeichen des Karzinoid-Syndroms aufweisen:

   a. Tägliche Stuhlkonsistenz von ≥ 5 auf der *Bristol Stool Form Scale* für ≥ 50 % der Tage der Run-in-Phase, oder

   b. eine durchschnittliche tägliche Flush-Frequenz von ≥ 2, oder

   c. eine durchschnittliche tägliche Rate von ≥ 3 bezogen auf abdominelle Schmerzen, oder

   d. Übelkeit, die ≥ 20 % der Tage vorhanden ist, oder

   e. 5-HIES (Urin) liegt über dem oberen Wert des Normalbereiches (ULN), oder

   f. durchschnittlich ≥ 4 Stuhlgänge/Tag.

Das Vorliegen einer Diarrhö, die auf andere Erkrankungen als das Karzinoid-Syndrom zurückzuführen sind, war ein wesentliches Ausschlusskriterium (u. a. Malabsorption von Fett oder Gallensäuren-Malabsorption, „*pancreatic-cholera*“, *Clostridium difficile*). Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in Anhang 4-E.

Die Studie bestand aus den folgenden Phasen (vgl. auch Abbildung 4-3):

- Screening-/Run-In-Phase: Eine drei- bis vierwöchige Screening/Run-In-Phase wurde zur Bestimmung der Baseline-Symptomatik und der Baseline-Charakteristika durchgeführt. Während der Run-In-Phase durfte eine bestehende Therapie mit Somatostatin-Analoga nicht verändert werden. Eine stabile Dosis wurde dabei definiert als die Gabe von Somatostatin-Analoga (LAR, Depot oder über eine kontinuierliche subkutane Infusionspumpe) mit einer gleichbleibenden Dosis und Frequenz für mindestens 3 Monate vor der Run-In-Phase. Patienten, die keine Somatostatin-Analoga erhielten, sollten auch weiterhin nicht mit Somatostatin-Analoga behandelt werden. Somatostatin-Analoga waren als Begleitmedikation (*rescue medication*) erlaubt, sofern es klinisch indiziert war. Patienten, die ≥ 75 %

Compliance in ihren Tagebucheinträgen zur Erfassung der Symptome des Karzinoid-Syndroms zeigten, wurden in die doppelblinde Studienphase überführt.

- Behandlungsphase: Patienten, die für die Studie in Frage kamen, wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme (Placebo : Telotristatethyl 250 mg : Telotristatethyl 500 mg) randomisiert. Die Studienmedikation wurde dreimal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In der ersten Woche erfolgte dabei eine verblindete Titration für die Patienten, die auf 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich randomisiert wurden. Während der Titration erhielten alle Patienten 2 Tabletten dreimal täglich (1x 250 mg Telotristatethyl und 1x Placebo oder 2x Placebo). Ab Woche 2 erhielten alle Patienten die zugewiesene Dosierung, die bis zum Studienende (Woche 12) nicht verändert werden durfte.

- Offene Extensionsphase: Nach Abschluss der doppelblinden Studienphase wurden die Patienten in eine offene Extensionsphase überführt, in der alle Patienten eine Dosierung von 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich erhielten. In der ersten Woche der Extensionsphase (Woche 13) erfolgte eine verblindete Titration für die Patienten, die in der doppelblinden Phase auf Placebo oder Telotristatethyl 250 mg eingestellt waren. Nach Woche 13 erhielten alle Patienten 500 mg Telotristatethyl (zwei Tabletten Telotristatethyl à 250 mg). Bei Anzeichen einer Unverträglichkeit konnte die Dosierung reduziert werden bzw. der Patient wurde aus der Studie genommen, sofern er bereits die niedrige Dosierung von 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich erhielt. Patienten, die auf 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich aufgrund Anzeichen einer Unverträglichkeit titriert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Medical Monitor wieder auf die 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich auftitriert werden.

Nach Studienaustritt erfolge eine 14-tägige Follow-up-Phase, in der der Patient keine Studienmedikation einnehmen sollte. Patienten, die nach Ablauf der Studie die Studienmedikation weiterhin einnehmen wollten, kamen für die offene Langzeitstudie TELEPATH in Betracht.

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

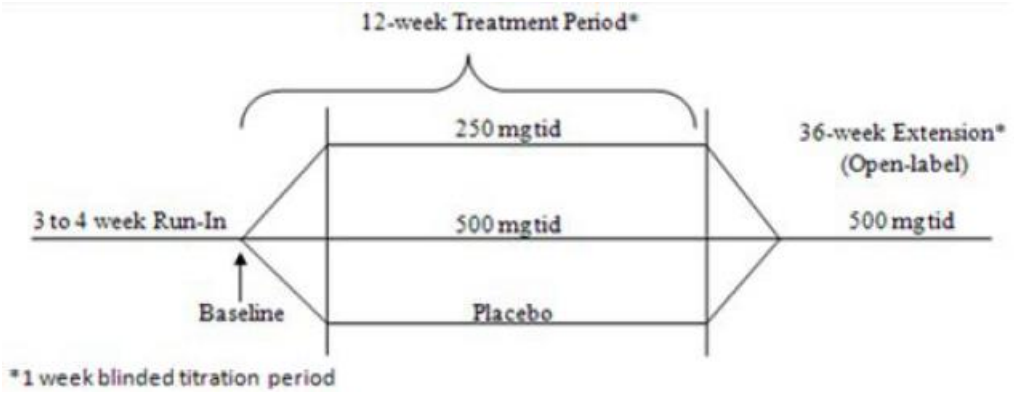

Abbildung 4-3: Studiendesign TELECAST

Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da in der Extensionsphase alle Patienten eine Dosierung von 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich erhielten, welches nicht der zugelassenen Dosierung (250 mg Telotristatethyl dreimal täglich) entspricht.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zu Baseline

Insgesamt wurden 76 Patienten für die doppelblinde Phase der Studie TELECAST randomisiert, davon 26 Patienten in die Placebo-Gruppe und jeweils 25 Patienten in die Telotristatethyl 250 mg bzw. 500 mg Gruppe. Die randomisierten Patienten hatten ein mittleres Alter von 62,8±11,4 Jahren. Das Geschlechterverhältnis lag durchschnittlich bei etwa 55 % männliche Studienteilnehmer. Nahezu 100 % der Gesamtstudienpopulation war nicht hispanisch oder Latino und bei der großen Mehrheit (≥ 96 %) handelte es sich um kaukasische/weiße Patienten. Im Durchschnitt waren die Patienten 75,9±20,3 kg schwer und 169,8±9,4 cm groß. Gewicht und Größe entsprechen einem durchschnittlichen BMI von 26,2±6,3 kg/m^2. Insgesamt sind die demographischen Charakteristika der Patienten über die Behandlungsarme vergleichbar.

Krankheitscharakteristika zu Baseline

Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten unterschieden sich über die Behandlungsgruppen nicht maßgeblich. Die Patienten wurden nach 5-HIES (Urin)-Werten stratifiziert randomisiert (Werte ≤ ULN, > ULN und unbekannt). Die Mehrheit der Patienten erhielten eine bestehende Therapie mit Somatostatin-Analoga alle vier Wochen (Placebo: 77 %, Telotristatethyl 250 mg: 60 %, Telotristatethyl 500 mg: 44 %). Drei Patienten (12 %), die auf Telotristatethyl 250 mg dreimal täglich randomisiert wurden, erhielten keine Behandlung mit Somatostatin-Analoga; aus dem Telotristatethyl 500 mg Studienarm waren es fünf Patienten (20 %). Im Placebo-Arm erhielten alle Patienten (100 %) eine Therapie mit Somatostatin-Analoga. In der Gesamtpopulation hatten Patienten durchschnittlich 2,5±1,2

Stuhlgänge/Tag, 2,7±3,3 Flush-Anfälle/Tag, 1,6±1,6 Mal pro Woche Episoden mit abdominellen Schmerzen, 0,4±0,5 Mal pro Woche Episoden mit Übelkeit und zeigten einen durchschnittlichen Wert in der Stuhlkonsistenz, die mittels der *Bristol Stool Form Scale* bewertet wurde, von 5,1±0,9 [67]. Insgesamt sind die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zu Baseline über die Behandlungsarme vergleichbar.

Begleitmedikation

Die Mehrheit der Patienten (88,2 %, n=67) erhielten bei Studieneintritt bereits mindestens drei Monate lang eine stabile Dosierung Somatostatin-Analoga. Die entsprechenden Dosierungen zu Baseline sind in Tabelle 4-15 gelistet. Insgesamt erhielten 45 Patienten (59,2 %) Octreotid und 22 Patienten (28,9 %) Lanreotid.

Tabelle 4-15: Somatostatin-Analoga Begleitmedikation zu Baseline in der Studie TELECAST (Safety-Population)

TELECAST **SSA-Therapie**	**Placebo** **N=26** **n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg** **N=25** **n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg** **N=25** **n (%)**
Octreotid	12 (46,2)	17 (68,0)	16 (64,0)
20 mg	1 (3,8)	1 (4,0)	1 (4,0)
30 mg	9 (34,6)	10 (40,0)	11 (44,0)
40 mg	2 (7,7)	5 (20,0)	2 (8,0)
50 mg	0	0	1 (4,0)
60 mg	0	1 (4,0)	1 (4,0)
Kurzwirksames Octreotid	0	4 (16,0)	1 (4,0)
Lanreotid	14 (53,8)	5 (20,0)	3 (12,0)
90 mg	1 (3,8)	0	1 (4,0)
120 mg	12 (46,1)	5 (20,0)	2 (8,0)
210 mg	1 (3,8)	0	0

SSA: Somatostatin-Analoga

Weitere Begleitmedikationen waren erlaubt, mussten jedoch dokumentiert werden und deren Dosierung musste während der Run-In-Phase sowie in der doppelblinden Studienphase stabil gehalten werden. Eine Behandlung mit verschreibungspflichtigen oder rezeptfreien Antidiarrhoika, Gallensäurebinder oder Pankreasenzymen war zulässig, sofern die Anwendung dieser Arzneimittel mit einer dokumentierten Krankheitsgeschichte (z. B. Malabsorption von Fett, Gallensäure-Malabsorption oder Fettstuhl (Steatorrhö)) in Zusammenhang gebracht werden konnte.

Die Anwendung oder Durchführung jeglicher Tumor-gerichteten Therapie (u. a. hepatische Embolisation, Interferon, Chemotherapie, Radiotherapie, radioaktiv markierte Somatostatin-

Analoga oder Tumor Debulking (Reduktion der Tumormasse)) war während der doppelblinden Studienphase nicht zulässig.

Begleittherapien, die von ≥ 10 % der Patienten während der doppelblinden Studienphase eingenommen wurden, sind in Tabelle 4-14 gelistet.

Tabelle 4-16: Begleittherapien, die von ≥ 10 % der Patienten während der doppelblinden Studienphase eingenommen wurden, nach ATC Level 2 und *preferred term* (PT) (TELECAST, Safety-Population)

ATC Level 2 **Preferred Term (PT)**	**Placebo** **N=26** **n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg** **N=25** **n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg** **N=25** **n (%)**
Patienten mit Begleittherapie	**26 (100)**	**25 (100)**	**25 (100)**
Analgetika	10 (38,5)	15 (60,0)	11 (44,0)
Paracetamol	4 (15,4)	5 (20,0)	3 (12,0)
Antidiarrhoikum, intestinal anti-inflammatorische Substanzen/ Antiinfektiva	7 (26,9)	4 (16,0)	6 (24,0)
Loperamid	5 (19,2)	1 (4,0)	5 (20,0)
Anti-inflammatorische und anti-rheumatische Produkte	3 (11,5)	7 (28,0)	4 (16,0)
Ibuprofen	0	4 (16,0)	4 (16,0)
Antithrombotische Substanzen	10 (38,5)	9 (26,0)	4 (16,0)
Acetylsalicylsäure	6 (23,1)	5 (20,0)	3 (12,0)
Kalziumkanalblocker	6 (23,1)	3 (12,0)	7 (28,0)
Amlodipin	4 (15,4)	2 (8,0)	4 (16,0)
Digestivum (einschl. Enzyme)	3 (11,5)	6 (24,0)	4 (16,0)
Pankreatin	3 (11,5)	5 (20,0)	3 (12,0)
Arzneimittel gegen Säure-bedingte Erkrankungen	4 (15,4)	11 (44,0)	13 (52,0)
Omeprazol	2 (7,7)	7 (28,0)	7 (28,0)
Lipid-modifizierende Substanzen	7 (26,9)	7 (28,0)	9 (26,0)
Simvastatin	3 (11,5)	2 (8,0)	4 (16,0)
Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga	26 (100)	22 (88,0)	20 (80,0)
Octreotid acetat	9 (34,6)	11 (44,0)	12 (48,0)
Octreotid	8 (30,8)	8 (32,0)	6 (24,0)
Lanreotid	11 (42,3)	2 (8,0)	3 (12,0)
Lanreotid acetat	3 (11,5)	3 (12,0)	0
Vitamine	7 (26,9)	8 (32,0)	6 (24,0)
Colecalciferol	3 (11,5)	3 (12,0)	3 (12,0)

Ausgewertete Studienpopulationen

Folgende Populationen wurden in der Studie TELECAST ausgewertet:

Intent-to-treat-(ITT) Population: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die in TELECAST randomisiert wurden. Sie stellt die Hauptpopulation für die Wirksamkeitsanalyse dar.

Safety-Population: Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation am Tag 1 der doppelblinden Studienphase. Patienten, die auf Telotristatethyl 500 mg dreimal täglich randomisiert wurden, wurden der 500 mg Gruppe zugeordnet, auch wenn die Titration der Dosis erst in der ersten Woche erfolgte. Sie stellt die Hauptpopulation für die Analyse der Sicherheitsendpunkte dar.

Per-Protocol-(PP) Population: Die PP-Population schließt alle ITT-Patienten ein, die die Studienmedikation erhalten haben und für die keine wesentlichen Verletzungen des Protokolls auftraten, die die Erhebung oder Interpretation der Wirksamkeitsanalyse während der doppelblinden Studienphase beeinträchtigen. Patienten mit signifikanten Abweichungen vom Protokoll wurden aus der PP-Population ausgeschlossen. Die Bestimmung der PP-Population erfolgte vor Entblindung der Behandlung. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation am Tag 1 der doppelblinden Studienphase. Patienten, die auf Telotristatethyl 500 mg dreimal täglich randomisiert wurden, wurden der 500 mg Gruppe zugeordnet, auch wenn die Titration der Dosis erst in der ersten Woche erfolgte. Die Analyse der PP-Population wurde zusätzlich zur Analyse der ITT-Population als Sensitivitätsanalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt.

Unterschiede zwischen den Studien TELESTAR und TELECAST

TELECAST wurde als begleitende Studie zu TELESTAR aufgesetzt (*companion study*), die die Untersuchung von Telotristatethyl in einer breiteren Population ermöglichte. Die wesentlichen Unterschiede der Studien TELESTAR und TELECAST liegen daher in den Einschlusskriterien. Die Studie TELESTAR setzt eine bereits bestehende Therapie mit Somatostatin-Analoga voraus, sowie eine (bekannte) Anamnese eines Karzinoid-Syndroms mit mindestens vier Stuhlgängen pro Tag. In der Studie TELECAST musste eine Behandlung mit Somatostatin-Analoga nicht vorliegen. Sofern eine solche Therapie vorlag, mussten die Patienten weniger als vier Stuhlgänge pro Tag haben und es musste mindestens eines der Symptome des Karzinoid-Syndroms (Stuhlkonsistenz, Flush, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, 5-HIES (Urin)) vorliegen. Sofern Patienten keine Therapie mit Somatostatin-Analoga erhielten, mussten die Patienten mindestens eines der Symptome des Karzinoid-Syndroms (Stuhlkonsistenz, Flush, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, 5-HIES (Urin), durchschnittlich ≥ 4 Stuhlgänge/Tag) aufweisen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich

hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TELESTAR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Bei TELECAST und TELESTAR handelt es sich um randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein *Interactive Web Response System* (IWRS). Es handelt sich bei beiden Studien um doppelt verblindete Studien, d. h., sowohl das Studienpersonal als auch die Studienteilnehmer waren während der doppelblinden Studienphase verblindet. Eine Entblindung während der Studie war nur aus Sicherheitsgründen möglich.

Die berichteten Studiendaten beziehen sich auf die ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst (Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität), bzw. auf die Safety-Population (Endpunkte zur Sicherheit), die aus den Patienten besteht, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation während der Studie erhalten haben.

Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten, und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene für TELESTAR und TELECAST ist somit als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	TELESTAR	TELECAST
Mortalität		
Todesfälle	-[a]	-[a]
Morbidität		
Stuhlgang	ja	ja
Flush-Episoden	ja	ja
Abdominelle Schmerzen	ja	ja
Zwingender Stuhldrang	ja	ja
Übelkeit	ja	ja
Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms		
Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinal Symptome des Karzinoid-Syndroms	ja	ja
Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms	ja	ja
5-HIES (Urin)	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	ja	ja
EORTC GI.NET21	ja	ja
Sicherheit		

Todesfälle, UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE	ja	ja
UE von besonderem Interesse	ja	ja

[a] Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 5-HIES (Urin): 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 Stunden-Sammelurin

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in

Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Anzahl der Todesfälle – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Anzahl der Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben und wird dementsprechend in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 dargestellt.
TELECAST	Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben und wird dementsprechend in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Die Anzahl der Todesfälle wurde in den Studien TELESTAR und TELECAST im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben. Das Verzerrungspotential der Anzahl der Todesfälle entspricht dem Verzerrungspotential unerwünschter Ereignisse, das in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 dargestellt wird.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Anzahl der Todesfälle wurde in den Studien TELESTAR und TELECAST im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben. Das Verzerrungspotential der Anzahl der Todesfälle entspricht dem Verzerrungspotential unerwünschter Ereignisse, das in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 dargestellt wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Todesfälle“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Anzahl der Todesfälle wurde in den Studien TELESTAR und TELECAST im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben und wird dementsprechend in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Anzahl der Todesfälle wurde in den Studien TELESTAR und TELECAST im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben. Eine Meta-Analyse der Anzahl der Todesfälle wurde aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 genannten Gründen nicht durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse für die Anzahl der Todesfälle entspricht den in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 gemachten Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der unerwünschten Ereignisse.

4.3.1.3.1.2 Stuhlfrequenz – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Stuhlfrequenz“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Die Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes „Stuhlfrequenz“ erfolgte über ein elektronisches Patiententagebuch, in das die Anzahl der täglichen Stuhlgänge eingetragen wurde. Die Einträge erfolgten täglich über den gesamten Studienzeitraum (Screening/Run-In-Phase, doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase). Das Tagebuch wurde so konzipiert, dass es den Patienten am Ende jeden Tages aufforderte, die erforderlichen Fragen zu beantworten bzw. Einträge zu tätigen. Gemäß SAP musste für die Teilnahme an der Studie mindestens eine 75 %ige Compliance in der Run-In-Phase vorliegen. Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline (primäre Endpunkt der Studie). Die Berechnung dieses Endpunktes setzte sich zusammen aus der Gesamtsumme der Differenzen zwischen der Anzahl der täglichen Stuhlgänge während der doppelblinden Studienphase und des Baseline-Wertes geteilt durch die Anzahl der Tage mit einem Tagebucheintrag während der doppelblinden Studienphase. Entsprechend lautet die Formel: $$\sum_{i=1\ bis\ k}(X_i - X) / \sum_{i=1\ bis\ k} I_i$$ Wobei: – X_i = Anzahl der Stuhlgänge am Tag i – X = mittlere Anzahl der täglichen Stuhlgänge bei Baseline (Run-In-Phase) – I_i = Indikatorfunktion, die den Wert 1 einnimmt, wenn der jeweilige Studientag einen validen Eintrag hatte und den Wert 0 andernfalls – k stellt den letzten Behandlungstag dar, an dem ein valider/nicht-fehlender Eintrag für die Anzahl der Stuhlgänge vorhanden war – Für Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, wurde für die verbleibenden Tage der Studie der Wert 0 im Zähler und Nenner eingetragen • Anteil der Patienten mit einer dauerhaften Response. Dauerhafte Response wurde definiert als der Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase geteilt durch die Anzahl der untersuchten Patienten. Die Reduktion der täglichen Stuhlgänge wurde definiert als prozentuale Reduktion von dem Baseline-Wert, der sich aus der mittleren Anzahl der täglichen Stuhlgänge während der Run-In-Phase ergibt. • Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu jeder Studienwoche im Vergleich zu Baseline in der doppelblinden Studienphase. Die mittlere wöchentliche Stuhlfrequenz wurde definiert als die Gesamtzahl an Stuhlgängen, die in einer Studienwoche berichtet wurden, geteilt durch die Anzahl der Tage mit Tagebucheinträgen in der jeweiligen Studienwoche (Mittelwert über 7 Tage). • Anteil der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge zu jeder Studienwoche und insgesamt über die gesamte doppelblinde Studienphase hinweg im Vergleich zum individuellen Baseline-Wert. • Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag betrachtet über jede Studienwoche und insgesamt über die gesamte doppelblinde Studienphase hinweg im Vergleich zu dem individuellen mittleren Baseline-Wert.

	• Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline, definiert als Zeit bis zum ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30 % über dem individuellen mittleren Baseline-Wert während der doppelblinden Studienphase. Für Patienten, die keine ≥ 30 %ige Verschlechterung in der Stuhlfrequenz für zwei aufeinanderfolgende Wochen während der doppelblinden Studienphase aufwiesen, wurde die Zeit zum Zeitpunkt der letzten validen Woche, zu der die ≥ 30 %ige Verschlechterung zutraf, zensiert. • Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %ige Verbesserung der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline, definiert als Zeit bis zum ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30 % unter dem individuellen mittleren Baseline-Wert. Für Patienten, die keine ≥ 30 %ige Verbesserung der Stuhlfrequenz für zwei aufeinanderfolgende Wochen während der doppelblinden Studienphase aufwiesen, wurde die Zeit zum Zeitpunkt der letzten validen Woche, zu der die ≥ 30 %ige Verbesserung zutraf, zensiert. Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der Patient hat hierfür während der Run-In-Phase die tägliche Stuhlfrequenz in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Für die Erhebung von Baseline-Werten mussten mindestens 80 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein. Fehlende Werte: Für wöchentlich ausgewertete Analysen wurde, sofern die wöchentlichen Daten im Tagebuch zu mindestens 80 % vollständig waren, der Mittelwert der vorhandenen Daten herangezogen. Wenn weniger als 80 % der Daten für eine Woche vorlagen, wurde der Wert für die entsprechende Woche als fehlend eingetragen. Für Analysen, die die Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase betrachten, wurde, falls das Tagebuch eines Patienten mehr als sechs Wochen mit fehlenden Daten aufwies, die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt. Eine Woche mit fehlenden Daten lag vor, wenn bei ≥ vier Tagen Einträge im Tagebuch fehlten. Andernfalls wurden die beobachteten Werte für die Berechnung verwendet und in Relation zu der Anzahl der Tage mit eingetragenen Werten gesetzt. In der offenen Extensionsphase wurde die Anzahl der täglichen Stuhlgänge ebenfalls mittels des elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden im Studienbericht näher beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung der Stuhlfrequenz entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR mit folgenden Ergänzungen und Ausnahmen: • Bei der Auswertung zur Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge von Baseline gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase handelt es sich im Gegensatz zu der Studie TELESTAR in der Studie TELECAST nicht um den primären sondern um einen sekundären Endpunkt. Die Auswertung erfolgte anhand der Gesamtsumme der Differenzen zwischen der Anzahl der Stuhlgänge, die während der doppelblinden Studienphase täglich erfasst wurden, dividiert durch die Anzahl der Tage mit einem tatsächlichen Tagebucheintrag und dem Baseline-Wert geteilt durch die Anzahl der Tage mit einem Tagebucheintrag während der Run-In-Phase. • Neben den unter TELESTAR gelisteten Auswertungen, wurde in der Studie TELECAST auch die Änderung zu Baseline in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge über die doppelblinde Studienphase und zu jeder Studienwoche in Patienten, die keine SSA-Therapie zu Baseline erhielten, ausgewertet. Da diese Auswertung für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch nicht relevant ist, werden diese Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Die Ergebnisse werden im Studienbericht dargestellt. Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der

	Patient hat hierfür während der Run-In-Phase die tägliche Stuhlfrequenz in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Zur Ermittlung der Baseline-Werte mussten mindestens 75 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stuhlfrequenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Stuhlfrequenz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1 Ergebnisse TELESTAR

Die Erhebung des Endpunktes Stuhlfrequenz erfolgte mittels eines Tagebuchs. Die Anzahl der fehlenden Tagebucheinträge für die Stuhlfrequenz während der doppelblinden

Studienphase war minimal (Tabelle 4-22). Die doppelblinde Studienphase bestand aus 84 Tagen. In der Placebo-Gruppe lag die durchschnittliche Anzahl der fehlenden Einträge bei 2 Tagen (Maximum 16 Tage), in der Telotristatethyl 250 mg Gruppe waren es 1,3 Tage (Maximum 12 Tage) und in der Telotristatethyl 500 mg Gruppe waren es 0,6 Tage (Maximum 6 Tage).

Tabelle 4-22: Übersicht über die vorhandenen (nicht-fehlenden) Tagebucheinträge bezüglich der Stuhlfrequenz während der doppelblinden Studienphase in der Studie TELESTAR (ITT-Population)

	Placebo N=45	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**
Anzahl der Tage in der DBT-Phase MW (SD)	76,9 (17,73)	80,3 (11,63)	75,0 (21,65)
Anzahl der nicht-fehlenden Tagebucheinträge in der DBT-Phase MW (SD)	74,9 (18,86)	79,0 (11,64)	74,4 (21,65)
Anzahl der fehlenden Tagebucheinträge in der DBT-Phase MW (SD)	2,0 (3,81)	1,3 (2,49)	0,6 (1,30)
DBT: doppelblinde Studienphase, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung			

Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die doppelblinde Studienphase und pro Woche

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
BL	n	45	45	45
	MW (SD)	5,200 (1,3500)	6,085 (2,0703)	5,805 (1,9624)
	Median (Min; Max)	5,059 (3,50; 9,00)	5,485 (3,52; 12,97)	5,393 (3,61; 12,46)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	-0,623 (0,8275)	-1,433 (1,3652)	-1,455 (1,3098)
	Median (Min; Max)	-0,614 (-2,65; 0,80)	-1,338 (-6,06; 1,63)	-1,209 (-6,66; 0,58)
	MWD (T-P)		-0,810	-0,833
	[95 % KI]		[-1,283; -0,337]	[-1,292; -0,374]
	H` g		-0,711	-0,753
	[95 % KI][a]		[-1,137; -0,285]	[-1,181; -0,325]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,812	-0,689
	[97,5 % KI]		[-1,256; -0,280]	[-1,170; -0,223]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung [c]	Adjustierte Rate	4,656	4,098	4,006
	[95 % KI]	[4,307; 5,033]	[3,795; 4,424]	[3,709; 4,326]
	Rate Ratio (T/P)		0,880	0,860
	[97,5 % KI]		[0,781; 0,991]	[0,764; 0,969]
	p-Wert		0,016	0,005

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet, falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Abhängige Variable: Anzahl der Stuhlgänge/Tag; feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung; stetige Einflussvariable: Anzahl der Stuhlgänge zu Baseline; Offset-Variable: natürliche Logarithmus der Anzahl der Tage mit nicht-fehlenden Tagebucheinträgen.

Die Auswertung der Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Bei der Betrachtung der Reduktion gemittelt über die doppelblinde Studienphase handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie TELESTAR. Die durchschnittliche Anzahl der Stuhlgänge pro Tag zu Baseline lag bei 5,2 im Placebo-Arm und bei 6,1 im Telotristatethyl 250 mg-Arm (Tabelle 4-24). Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhielten, zeigten dabei gemittelt über die doppelblinde Studienphase eine statistisch signifikante Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo (HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,812 [-1,256; -0,280] <0,001). Diese Reduktion war klinisch relevant (H` g [95 % KI]: -0,711 [-1,137; -0,285]).

Auch sekundären Auswertungen zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden.

Für den in der Studie TELESTAR primären Endpunkt „Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ wurden sieben Sensitivitätsanalysen durchgeführt [6]:

1. Auswertung der Per Protocol (PP)-Population

2. Auswertung der ITT-Patienten in Abhängigkeit von der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation an Tag 1. Sofern der Datensatz für diese Auswertung zu der Primäranalyse identisch ist, wurde sie nicht durchgeführt. (In der Studie TELESTAR waren diese Datensätze identisch.)

3. Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation fehlender Werte: Ersetzung fehlender post-Baseline-Werte mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline. Dies bedeutet, dass eine Veränderung zu Baseline für fehlende Datenpunkte mit dem Wert 0 bewertet wurde.

4. Auswertung ausschließlich mit Patienten, die die doppelblinde Studienphase abgeschlossen haben. Fehlende post-Baseline-Werte wurden mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline ersetzt.

5. Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation der Werte für die Tage, an denen eine Therapie mit *rescue short-acting* Somatostatin-Analogon eingesetzt wurde. Diese Werte wurden mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline ersetzt.

6. Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation der Werte für die Tage, an denen eine Therapie mit *rescue short-acting* Somatostatin-Analogon eingesetzt wurde. Diese Werte wurden mit dem höchsten Wert, der für die Patienten in der doppelblinden Studienphase erfasst wurde, ersetzt.

7. Auswertung der ITT-Population zusätzlich stratifiziert nach Region (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) und mit Region als zusätzlichen festen Faktor für das generalisierte lineare Modell (GLM, *Generalized Linear Model*).

Alle sieben Sensitivitätsanalysen zeigten in der primären Auswertung eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die doppelblinde Studienphase und unterstützen somit die Ergebnisse des primären Endpunktes. Die Ergebnisse der ergänzenden Auswertung (Rate Ratio mittels GLM) waren außer für Sensitivitätsanalyse 4 und 6 ebenfalls statistisch signifikant ($p<0,05$).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Studienwoche 3, 6 und 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
BL	n	45	45	45
	MW (SD)	5,200 (1,3500)	6,085 (2,0703)	5,805 (1,9624)
	Median (Min; Max)	5,059 (3,50; 9,00)	5,485 (3,52; 12,97)	5,393 (3,61; 12,46)
Woche 3	n	44	45	42
	MW (SD)	4,733 (1,7078)	4,537 (1,8319)	4,478 (1,9939)
	Median (Min; Max)	4,619 (1,14; 8,71)	4,286 (1,57; 10,71)	4,000 (0,29; 11,14)
Woche 6	n	40	43	40
	MW (SD)	4,495 (1,7750)	4,438 (2,0288)	4,311 (1,8479)
	Median (Min; Max)	4,071 (1,29; 8,86)	4,286 (1,29; 11,14)	3,786 (1,86; 10,86)
Woche 12	n	35	37	37
	MW (SD)	4,337 (1,9753)	4,259 (1,8202)	3,832 (1,7938)
	Median (Min; Max)	4,000 (1,29; 9,29)	3,857 (2,00; 10,17)	3,500 (1,17; 10,50)
Veränderung zu Woche 3				
Veränderung zu BL in Woche 3	n	44	45	42
	MW (SD)	-0,447 (0,9901)	-1,548 (1,6357)	-1,413 (1,3369)
	Median (Min; Max)	-0,521 (-2,63; 1,47)	-1,199 (-6,63; 1,75)	-1,170 (-4,90; 1,41)
	MWD (T-P)		-1,101	-0,966
	[95 % KI]		[-1,672; -0,530]	[-1,469; -0,463]
	H` g		-0,805	-0,817
	[95 % KI][a]		[-1,237; -0,373]	[-1,257; -0,377]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,922	-0,850
	[97,5 % KI]		[-1,440; -0,429]	[-1,357; -0,365]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung [c]	Adjustierte Rate	4,949	4,153	4,152
	[95 % KI]	[4,523; 5,414]	[3,799; 4,540]	[3,785; 4,554]
	Rate Ratio (T/P)		0,839	0,839
	[97,5 % KI]		[0,744; 0,947]	[0,742; 0,949]
	p-Wert		0,004	0,005
Veränderung zu Woche 6				
Veränderung zu BL in Woche 6	n	40	43	40
	MW (SD)	-0,698 (1,0365)	-1,572 (1,5612)	-1,558 (1,7533)
	Median (Min; Max)	-0,656 (-2,78; 1,04)	-1,463 (-6,91; 1,61)	-1,357 (-9,47; 1,13)
	MWD (T-P)		-0,874	-0,860
	[95 % KI]		[-1,457; -0,290]	[-1,501; -0,218]
	H` g		-0,649	-0,591
	[95 % KI][a]		[-1,091; -0,207]	[-1,039; -0,144]

Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,800	-0,714
	[97,5 % KI]		[-1,353; -0,219]	[-1,233; -0,139]
	p-Wert		0,016	0,011
Ergänzende Auswertung [c]	Adjustierte Rate	4,663	4,063	4,079
	[95 % KI]	[4,214; 5,160]	[3,683; 4,483]	[3,680; 4,521]
	Rate Ratio (T/P)		0,871	0,875
	[97,5 % KI]		[0,761; 0,998]	[0,762; 1,004]
	p-Wert		0,046	0,06
Veränderung zu Woche 12				
Veränderung zu BL in Woche 12	n	35	37	37
	MW (SD)	-0,877 (1,2322)	-1,663 (1,7146)	-2,104 (1,9075)
	Median (Min; Max)	-0,920 (-3,74; 1,19)	-1,365 (-6,20; 1,13)	-1,679 (-9,18; 0,77)
	MWD (T-P)		-0,786	-1,227
	[95 % KI]		[-1,492; -0,081]	[-1,986; -0,467]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,623	-0,971
	[97,5 % KI]		[-1,321; -0,015]	[-1,619; -0,357]
	p-Wert		0,09	0,004
Ergänzende Auswertung [c]	Adjustierte Rate	4,481	4,068	3,627
	[95 % KI]	[3,978; 5,049]	[3,615; 4,577]	[3,211; 4,097]
	Rate Ratio (T/P)		0,908	0,809
	[97,5 % KI]		[0,772; 1,067]	[0,687; 0,953]
	p-Wert		0,24	0,011

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Abhängige Variable: Anzahl der Stuhlgänge/Tag; feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung; stetige Einflussvariable: Anzahl der Stuhlgänge zu Baseline; Offset-Variable: natürliche Logarithmus der Anzahl der Tage mit nicht-fehlenden Tagebucheinträgen.

Tabelle 4-24 stellt die Ergebnisse der Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Studienwoche 3, 6 und 12 im Vergleich zu Baseline dar. Zu Woche 3 und 6 zeigten sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo (Woche 3: HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,922 [-1,440; -0,429] <0,001 und H`g [95 % KI]: -0,805 [-1,237; -0,373]; Woche 6: HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,800 [-1,353; -0,219] und H`g [95 % KI]: -0,649 [-1,091; -0,207]). Zu Woche 12 zeigte sich der gleiche Trend (HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,623 [-1,321; -0,015] 0,09).

Abbildung 4-4 stellt die wöchentliche Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Baseline graphisch dar. Im Vergleich zu Placebo zeigt sich in beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen eine kontinuierliche und anhaltende Abnahme in der

Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Baseline in der doppelblinden Studienphase.

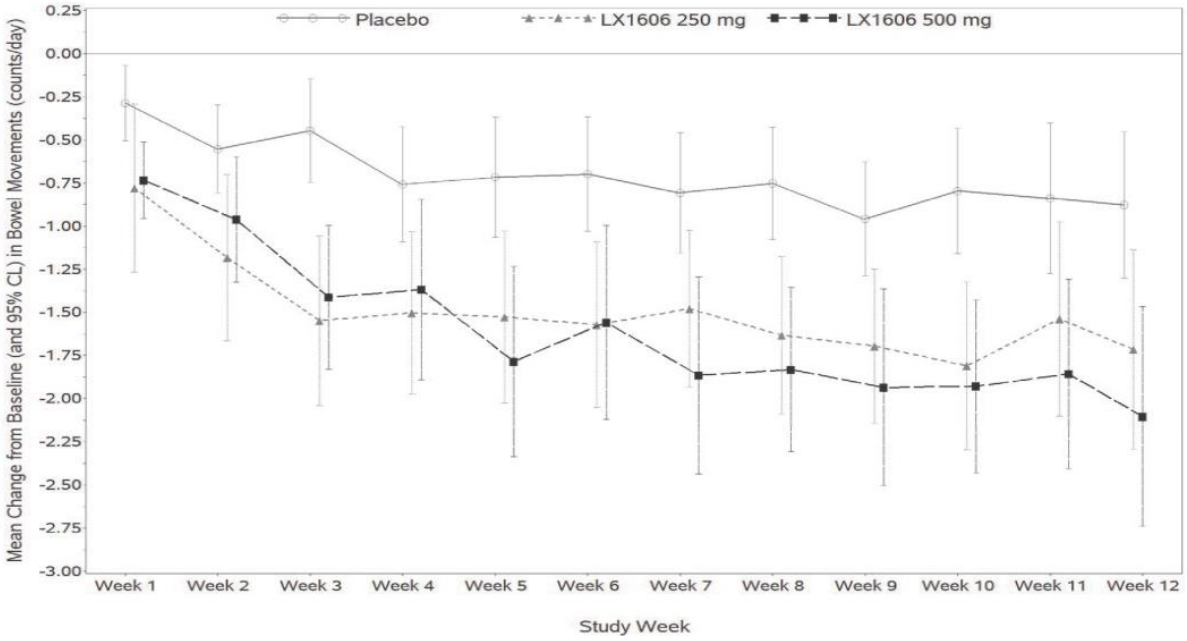

Abbildung 4-4: Durchschnittliche Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu jeder Studienwoche im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
BL	n	45	45	45
	MW (SD)	5,200 (1,3500)	6,085 (2,0703)	5,805 (1,9624)
	Median (Min; Max)	5,059 (3,50; 9,00)	5,485 (3,52; 12,97)	5,393 (3,61; 12,46)
Woche 12	n	35	37	37
	MW (SD)	4,337 (1,9753)	4,259 (1,8202)	3,832 (1,7938)
	Median (Min; Max)	4,000 (1,29; 9,29)	3,857 (2,00; 10,17)	3,500 (1,17; 10,50)
Prozentuale Veränderung zu BL in Woche 12	n	35	37	37
	MW (SD)	-18,545 (25,1550)	-26,627 (24,4258)	-34,264 (22,2111)
	Median (Min; Max)	-17,676 (-69,23; 20,83)	-23,973 (-75,61; 19,65)	-31,126 (-77,50; 7,89)
	MWD (T-P)		-8,082	-15,718
	[95 % KI]		[-19,736; 3,573]	[-26,858; -4,579]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-8,405	-15,831
	[95 % KI]		[-21,422; 3,960]	[-27,594; -4,068]
	p-Wert		0,19	0,007

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Zusätzlich wurde zusätzlich die prozentuale Veränderung für jede Studienwoche betrachtet und in Tabelle 4-25 und Abbildung 4-5 für Woche 12 dargestellt. In Woche 12 lag die durchschnittliche prozentuale Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz für Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden bei 26,6 %, und für Placebo-behandelte Patienten bei 18,5 %. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,19).

Insbesondere die Darstellung des individuellen Ansprechens der Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz (Abbildung 4-5) veranschaulicht den bedeutsamen Behandlungseffekt von Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo. Telotristatethyl führt in der großen Mehrheit der Patienten zu einer relevanten Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz. Die hohe und oft nicht kontrollierbare Stuhlfrequenz stellt dabei für Betroffene das Symptom dar, welches die Lebensqualität und den Alltag am meisten beeinflusst und beeinträchtigt [1-3].

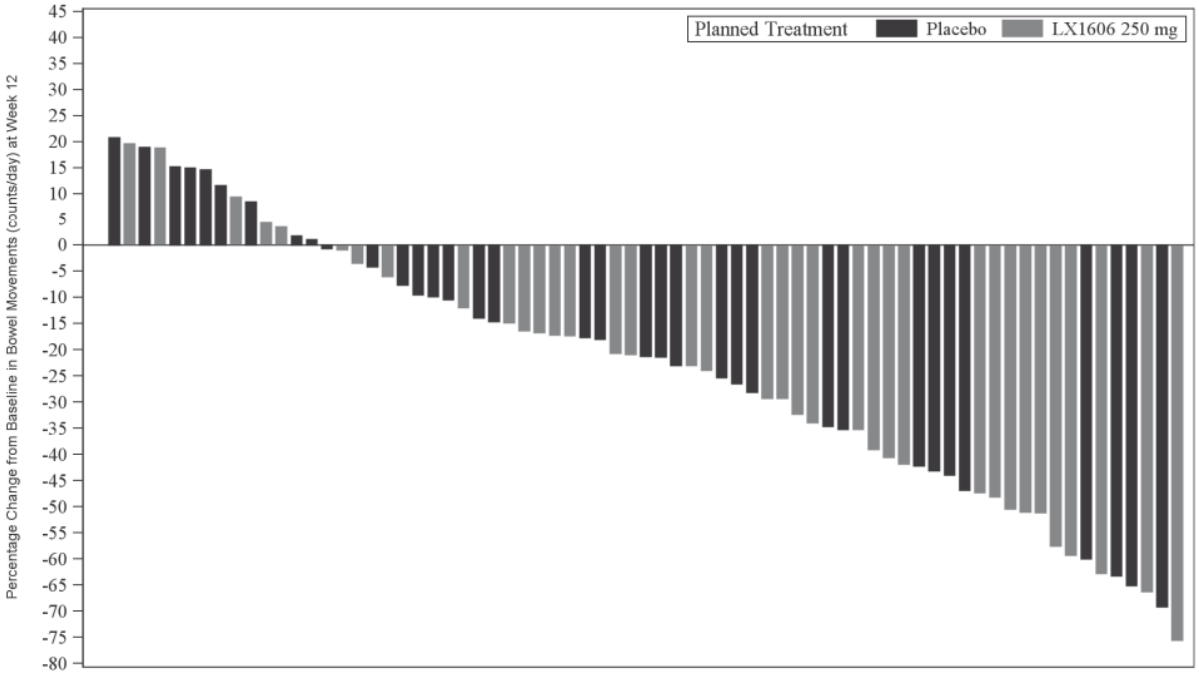

Abbildung 4-5: Prozentuale Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline pro Patient (TELESTAR, ITT-Population, 250 mg Telotristatethyl)

Dauerhafte Responder

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer dauerhaften Response während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anteil der Patienten mit dauerhaften Response	n	45	45	45
	Responder, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4)	19 (42,2)
	Keine dauerhaften Responder, n (%)	36 (80,0)	25 (55,6)	26 (57,8)
Primäre Analyse	OR [a]		3,49	3,11
	[95 % KI]		[1,33; 9,16]	[1,20; 8,10]
	p-Wert		0,011	0,020
	RR [b]		2,22	2,11
	[95 % KI]		[1,138; 4,34]	[1,073; 4,154]
	RD [b]		0,24	0,22
	[95 % KI]		[0,058; 0,431]	[0,037; 0,408]
Ergänzende Auswertung	[95 % KI] der Responder-Rate [c]	[0,07; 0,33]	[0,29; 0,60]	[0,27; 0,58]
	Behandlungsdifferenz der Responder Rate		0,24	0,22
	[95 % KI] [c]		[0,04; 0,45]	[0,01; 0,43]
	p-Wert [d]		0,024	0,040

KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*); OR: Odds Ratio, RR: Relative Risiko, RD: Risikodifferenz, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Logistische Regression (Responder: abhängige Variable, Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte und die mittlere Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Baseline als Kovariate).

b: RR und RD *post-hoc* ermittelt aus Vierfeldertafel. KI basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten RR.

c: Die Berechnungen der 95 % KI basierten auf einer Normal-Approximation mit Stetigkeitskorrektur.

d: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur.

Als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz über die 12 Behandlungswochen wurde der Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase betrachtet (= dauerhafte Response). Der Anteil der Responder lag bei Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden, bei 44 % im Vergleich zu 20 % im Placebo-Arm (OR [95 % KI] p-Wert: 3,49 [1,33; 9,16] 0,011). Die Chance eine dauerhafte Response zu haben, ist somit unter der Behandlung mit Telotristatethyl (250 mg) etwa 3,5-mal so hoch im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant. Die ergänzende Auswertung (Responder Rate) unterstützt zusätzlich das statistisch signifikante und klinische relevante Ergebnis.

Ergänzend zu der Responder-Analyse wurde der Anteil der Tage betrachtet, in denen eine Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge von ≥ 30 % im Vergleich zum individuellen Baseline-Wert bzw. der Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag im Vergleich zum individuellen durchschnittlichen Baseline-Wert vorlag (Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum individuellen Baseline-Wert über die gesamte doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anteil der Tage mit einer Reduktion von ≥ 30 % in der Anzahl der Stuhlgänge in der DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	0,282 (0,2564)	0,441 (0,2711)	0,440 (0,2869)
	Median (Min; Max)	0,246 (0,00; 0,96)	0,488 (0,01; 1,00)	0,429 (0,00; 0,93)
	MWD (T-P)		0,159	0,159
	[95 % KI]		[0,048; 0,269]	[0,045; 0,272]
	H` g		0,598	0,576
	[95 % KI][a]		[0,175; 1,02]	[0,154; 0,997]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,183	0,167
	[95 % KI]		[0,055; 0,298]	[0,039; 0,296]
	p-Wert		0,007	0,019
Ergänzende Auswertung [c]	Anteil der Tage mit ≥ 30 % Reduktion	0,310	0,447	0,478
	[95 % KI]	[0,293; 0,326]	[0,430; 0,465]	[0,460; 0,496]
	Odds Ratio		1,805	2,041
	[95 % KI]		[1,632; 1,995]	[1,844; 2,259]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLMM: generalisiertes lineares gemischtes Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLMM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

Der durchschnittliche Anteil der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge lag im Placebo-Arm bei 0,282 und im 250 mg Telotristatethyl-Arm bei 0,441. Der Unterschied war statistisch signifikant (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,183 [0,055; 0,298] 0,007). Auch die ergänzende Auswertung (GLMM) unterstützte die Ergebnisse der primären Analyse (OR [95 % KI] p-Wert: 1,805 [1,632; 1,995] p<0,001).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag im Vergleich zum individuellen durchschnittlichen Baseline-Wert über die gesamte doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anteil der Tage mit einer Reduktion von ≥ 1,5 Stuhlgängen/Tag in der DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	0,317 (0,2713)	0,498 (0,2974)	0,451 (0,2915)
	Median (Min; Max)	0,253 (0,00; 0,96)	0,545 (0,01; 1,00)	0,405 (0,00; 0,96)
	MWD (T-P)		0,181	0,135
	[95 % KI]		[0,062; 0,300]	[0,017; 0,253]
	H` g		0,630	0,472
	[95 % KI][a]		[0,207; 1,054]	[0,053; 0,891]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,198	0,132
	[95 % KI]		[0,060; 0,345]	[0,012; 0,262]
	p-Wert		0,010	0,022
Ergänzende Auswertung [c]	Anteil der Tage mit ≥ 1,5 Reduktion	0,347	0,508	0,491
	[95 % KI]	[0,330; 0,364]	[0,491; 0,526]	[0,473; 0,509]
	Odds Ratio		1,943	1,814
	[95 % KI]		[1,760; 2,144]	[1,641; 2,006]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

Der durchschnittliche Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag lag im Placebo-Arm bei 0,317 und im 250 mg Telotristatethyl-Arm bei 0,498. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,198 [0,060; 0,345] 0,010 und H`g [95 % KI]: 0,630 [0,207; 1,054]) und unterstreicht eine für die Patienten relevante Verbesserung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge unter der Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo. Auch die ergänzende Auswertung (GLM) unterstützte die Ergebnisse der primären Analyse (OR [95 % KI] p-Wert: 1,943 [1,760; 2,144] p<0,001).

Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum Auftreten einer ≥ 30 %igen Verbesserung bzw. Verschlechterung in der Stuhlfrequenz)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anzahl der Patienten mit Event	19	34	31
Zensierte Patienten	26	11	14
25. Perzentil [95 % KI][a]	18,00 [4,00; 50,00]	5,00 [1,00; 12,00]	10,00 [1,00; 15,00]
50. Perzentil [95 % KI][a]	-	19,00 [9,00; 44,00]	27,00 [13,00; 40,00]
75. Perzentil [95 % KI][a]	-	73,00 [-]	-
Hazard Ratio (T/P)[b]		2,29	2,15
[95 % KI][b]		[1,32; 4,10]	[1,22; 3,89]
p-Wert [c]		0,004	0,009

T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Kaplan-Meier-Schätzungen

b: Cox Proportional Hazard Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte

c: Log-Rank Test

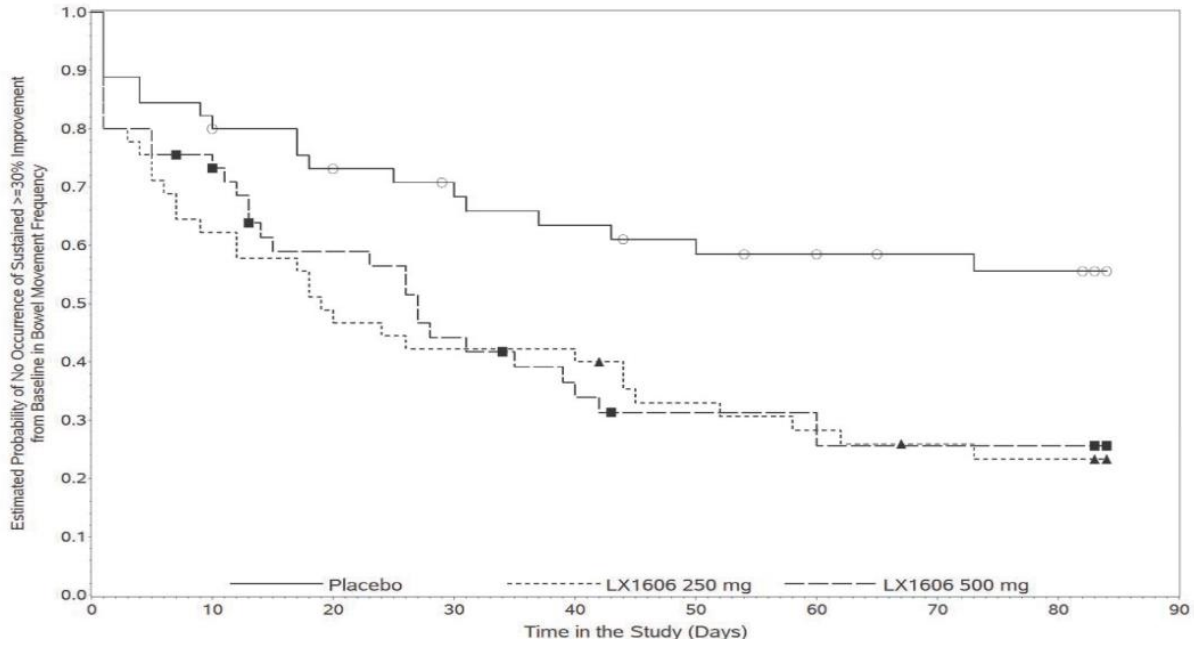

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von dem ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline während der doppelblinden Studienphase (TELESTAR, ITT-Population)

Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline war definiert als die Zeit von der ersten erhaltenen Dosierung in der doppelblinden Studienphase (84 Tage) bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer Stuhlfrequenz von mindestens 30 % unter dem individuellen Baseline-Wert. Der Median lag für Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden, bei 19 Tagen. Für Placebo konnte der Median nicht ermittelt werden, da weniger als die Hälfte der Patienten (19/45, 42,4 %) eine ≥ 30 %ige Verbesserung während der doppelblinden Studienphase erreichten. In der Auswertung ergab sich ein Hazard Ratio von 2,29 ([95% KI] p-Wert: [1,32; 4,10] 0,004).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Statistik	**Placebo N=45**	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**
Anzahl der Patienten mit Event	2	2	0
Zensierte Patienten	43	43	45
25. Perzentil [95 % KI][a]	-	-	-
50. Perzentil [95 % KI] [a]	-	-	-
75. Perzentil [95 % KI] [a]	-	-	-
Hazard Ratio (T/P)[b]		1,01	0,00
[95 % KI] [b]		[0,12; 8,41]	-
p-Wert [c]		>0,99	0,18

T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Kaplan-Meier-Schätzungen

b: Cox Proportional Hazard Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte

c: Log-Rank Test

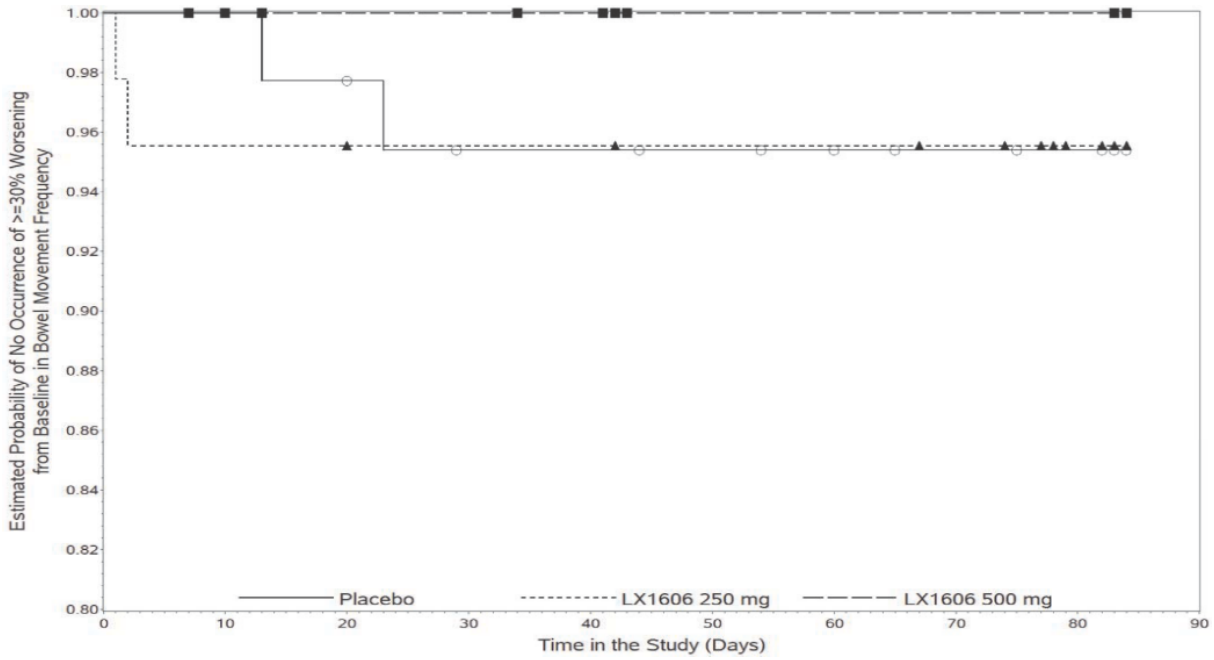

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit vom ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline während der doppelblinden Studienphase (TELESTAR, ITT-Population)

Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline war definiert als die Zeit von der ersten erhaltenen Dosierung in der doppelblinden Studienphase bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer Stuhlfrequenz von mindestens 30 % über dem individuellen Baseline-Wert. Da in der ITT-Population nur zwei Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden, und zwei Patienten aus dem Placebo-Arm das Ereignis erreichten, wurde die Auswertung als nicht aussagekräftig eingestuft.

Zusatzauswertung für den Endpunkt „Stuhlfrequenz“

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im

Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „Stuhlfrequenz“ zeigte sich bei der Betrachtung der Veränderung von Baseline zu Woche 12 für dauerhafte Responder eine statistisch signifikante Reduktion in der täglichen Stuhlfrequenz im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten. Dieser deutliche Effekt war aufgrund der Definition der dauerhaften Responder zu erwarten (siehe Tabelle 4-31 und Abbildung 4-8). Diese Auswertung wurde anschließend für alle patientenrelevanten Unterschiede durchgeführt und unter den jeweiligen Endpunkten dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Stuhlfrequenz“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm

	Statistik	**Dauerhafte Responder N=29**	**Keine dauerhaften Responder N=61**
Durchschnittliche Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu BL	n	27	50
	MW (SD)	5,52 (1,57)	5,56 (1,52)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	25	47
	MW (SD)	-2,38 (1,36)	-0,70 (1,3)
	MWD [95% KI]	-1,69 [-2,33; -1,05]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

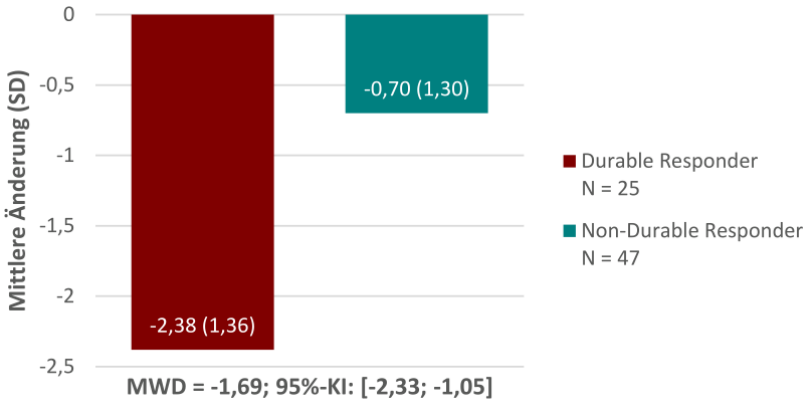

Abbildung 4-8: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der täglichen Stuhlgänge in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR)

4.3.1.3.1.2.2 Ergebnisse TELECAST

Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die doppelblinde Studienphase und pro Woche

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL	n	25	25	25
	MW (SD)	2,186 (0,6706)	2,529 (1,2497)	2,786 (1,5655)
	Median (Min; Max)	2,250 (1,03; 3,38)	2,214 (0,80; 6,64)	2,400 (0,81; 6,57)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	25	25	25
	MW (SD)	0,050 (0,3263)	-0,452 (0,6940)	-0,595 (0,7240)
	Median (Min; Max)	0,004 (-0,68; 0,90)	-0,419 (-2,04; 1,02)	-0,533 (-2,98; 0,46)
	MWD (T-P)		-0,502	-0,645
	[95 % KI]		[-0,810; -0,194]	[-0,964; -0,326]
	H` g		-0,911	-1,131
	[95 % KI][a]		[-1,494; -0,329]	[-1,728; -0,534]
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-0,452	-0,535
	[95 % KI]		[-0,719; -0,173]	[-0,793; -0,254]
	p-Wert		0,004	<0,001
Ergänzende Auswertung[c]	Adjustierte Rate	2,627	2,093	1,905
	[95 % KI]	[2,278; 3,029]	[1,847; 2,372]	[1,649; 2,201]
	Rate Ratio (T/P)		0,797	0,725
	[95 % KI]		[0,698; 0,910]	[0,636; 0,827]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Abhängige Variable: Anzahl der Stuhlgänge/Tag; feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung; stetige Einflussvariable: Anzahl der Stuhlgänge zu Baseline; Offset-Variable: natürliche Logarithmus der Anzahl der Tage mit nicht-fehlenden Tagebucheinträgen.

Die Auswertung der Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Die durchschnittliche Anzahl der Stuhlgänge pro Tag zu Baseline lag bei 2,2 im Placebo-Arm und bei 2,5 im Telotristatethyl 250 mg-Arm (Tabelle 4-32). Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhielten, zeigten dabei gemittelt über die doppelblinde Studienphase eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: -0,452 [-0,719; -0,173] 0,004 und H` g [95 % KI]: -0,911 [-1,494; -0,329]). Auch die ergänzende Auswertung zeigte eine statistisch signifikante

Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL	n	25	25	25
	MW (SD)	2,186 (0,6706)	2,529 (1,2497)	2,786 (1,5651)
	Median (Min; Max)	2,250 (1,03; 3,38)	2,214 (0,80; 6,64)	2,400 (0,81; 6,57)
Woche 12	n	19	16	19
	MW (SD)	2,337 (0,9957)	1,966 (1,1354)	1,764 (0,9847)
	Median (Min; Max)	2,000 (1,00; 4,50)	1,929 (0,71; 5,14)	1,429 (0,71; 4,14)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	18	16	19
	MW (SD)	0,060 (0,5130)	-0,785 (0,9871)	-0,850 (1,0354)
	Median (Min; Max)	0,195 (-1,10; 1,09)	-0,897 (-2,89; 0,86)	-0,643 (-4,46; 0,47)
	MWD (T-P)		-0,846	-0,911
	[95 % KI]		[-1,386; -0,305]	[-1,461; -0,360]
	H` g		-1,068	-1,080
	[95 % KI][a]		[-1,788; -0,349]	[-1,770; -0,390]
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-0,859	-0,760
	[95 % KI]		[-1,388; -0,236]	[-1,104; -0,415]
	p-Wert		0,002	<0,001
Ergänzende Auswertung[c]	Adjustierte Rate	2,859	1,988	1,898
	[95 % KI]	[2,224; 3,675]	[1,585; 2,494]	[1,473; 2,446]
	Rate Ratio (T/P)		0,695	0,664
	[95 % KI]		[0,553; 0,875]	[0,535; 0,824]
	p-Wert		0,002	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Abhängige Variable: Anzahl der Stuhlgänge/Tag; feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung; stetige Einflussvariable: Anzahl der Stuhlgänge zu Baseline; Offset-Variable: natürliche Logarithmus der Anzahl der Tage mit nicht-fehlenden Tagebucheinträgen.

Tabelle 4-33 zeigt die Ergebnisse der Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline. Es zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: -0,859 [-1,388; -0,236] 0,002 und H`g [95 % KI]: -1,068 [-1,788; -0,349]).

Abbildung 4-9 stellt die wöchentliche Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Baseline graphisch dar. Im Vergleich zu Placebo zeigt sich in beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen eine kontinuierliche und anhaltende Abnahme in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Baseline in der doppelblinden Studienphase.

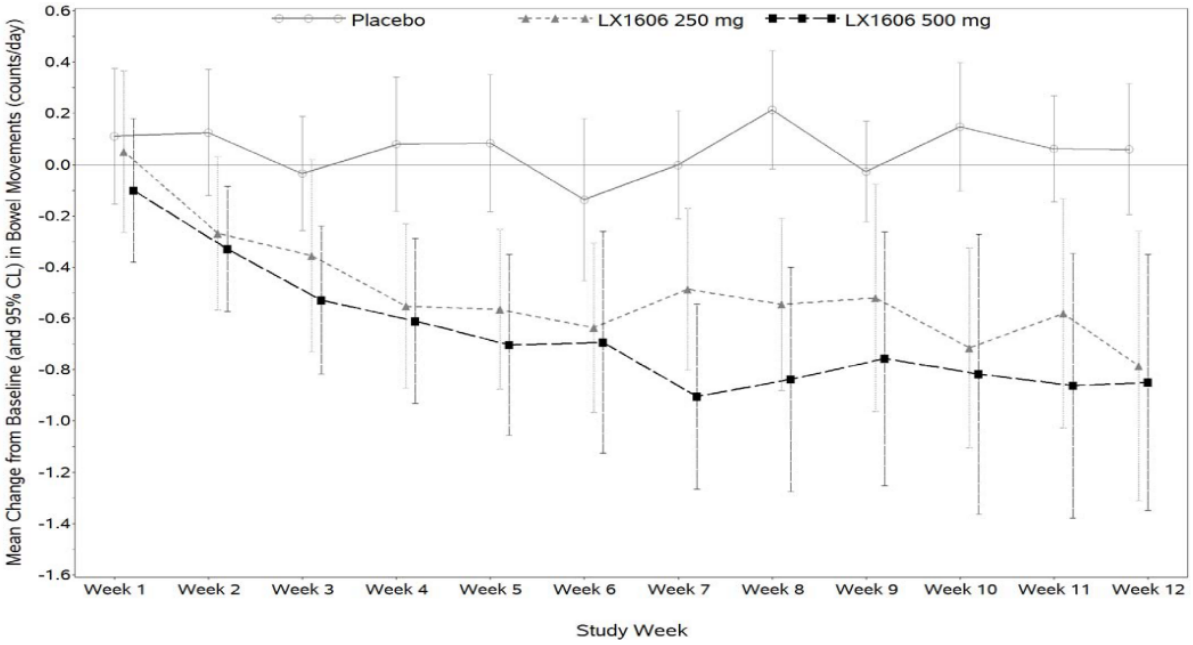

Abbildung 4-9: Durchschnittliche Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu jeder Studienwoche im Vergleich zu Baseline (TELECAST, ITT-Population)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Prozentuale Veränderung zu BL in Woche 12	n	18	16	19
	MW (SD)	3,006 (21,3441)	-24,383 (33,2055)	-25,853 (27,7555)
	Median (Min; Max)	6,969 (-46,00; 43,78)	-32,581 (-74,31; 42,86)	-28,087 (-72,81; 57,79)
	MWD (T-P)		-27,390	-28,859
	[95 % KI]		[-46,669; -8,110]	[-45,452; -12,267]
	H` g		-0,971	-1,136
	[95 % KI][a]		[-1,683; -0,259]	[-1,831; -0,442]
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-33,324	-33,538
	[95 % KI]		[-50,328; -8,050]	[-46,208; -17,297]
	p-Wert		0,004	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Zusätzlich wurde zusätzlich die prozentuale Veränderung zu jeder Studienwoche betrachtet und in Tabelle 4-34 und Abbildung 4-10 für Woche 12 dargestellt. Zu Woche 12 lag die durchschnittliche prozentuale Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz bei 27,4 % für Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden. Für Placebo-behandelte Patienten wurde eine Erhöhung um 3 % beobachtet. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (HLE [95 % KI] p-Wert: -33,324 [-50,328; -8,050] 0,004 und H`g [95 % KI]: -0,971 [-1,683; -0,259]).

Insbesondere die Darstellung des individuellen Ansprechens der Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz (Abbildung 4-10) veranschaulicht den bedeutsamen Behandlungseffekt von Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo. Telotristatethyl führt in der großen Mehrheit der Patienten zu einer relevanten Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz. Die hohe und oft nicht kontrollierbare Stuhlfrequenz stellt dabei für Betroffene das Symptom dar, welches die Lebensqualität und den Alltag am meisten beeinflusst und beeinträchtigt [1-3].

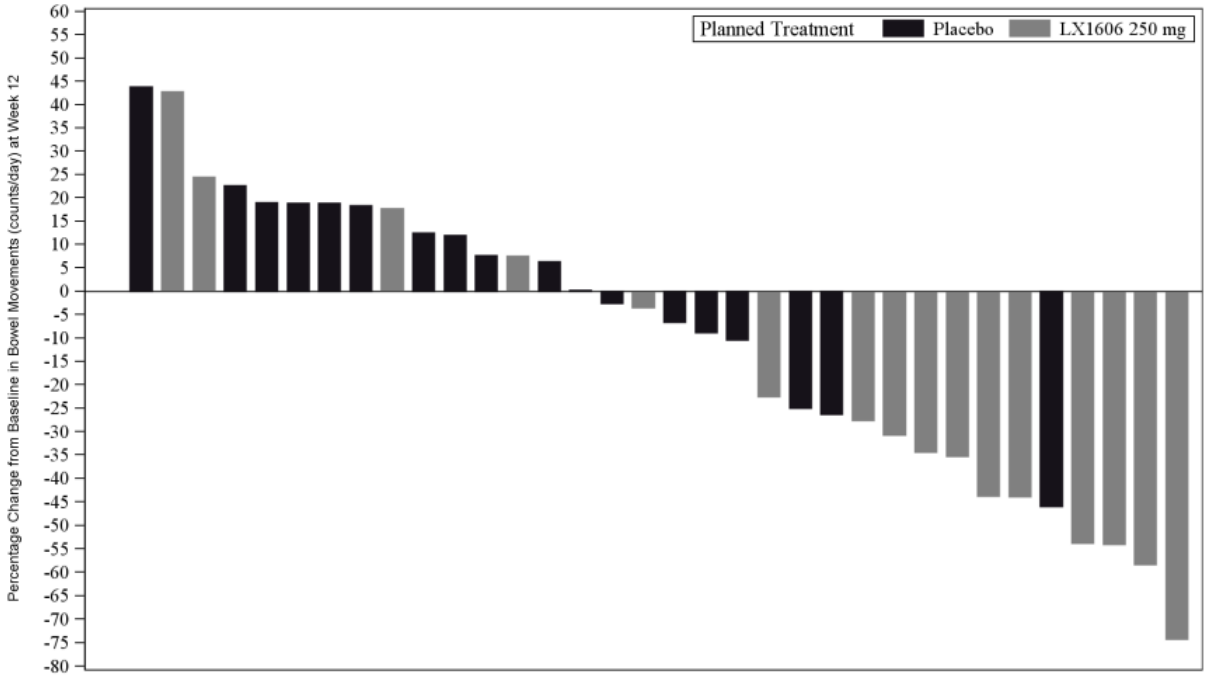

Abbildung 4-10: Prozentuale Veränderung in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline pro Patient (TELECAST, ITT-Population, 250 mg)

Dauerhafte Responder

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer dauerhaften Response während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anteil der Patienten mit dauerhaften Response	n	26	25	25
	Responder, n (%)	0	10 (40,0)	10 (40,0)
	Keine dauerhaften Responder, n (%)	26 (100,0)	15 (60,0)	15 (60,0)
Primäre Analyse	OR [a]		35,90	35,90
	[95 % KI]		[1,965; 656,068]	[1,965; 656,068]
	p-Wert		0,016	0,016
	RR [a]		21,82	21,82
	[95 % KI]		[1,348; 353,34]	[1,348; 353,34]
	p-Wert		0,030	0,030
	RD [a]		0,40	0,40
	[95 % KI]		[0,205; 0,595]	[0,205; 0,595]
	p-Wert		< 0,0001	< 0,0001
Ergänzende Auswertung	[95 % KI] der Responder-Rate [b]		[0,19; 0,61]	[0,19; 0,61]
	Behandlungsdifferenz der Responder Rate		0,40	0,40
	[95 % KI] [b]		[0,17; 0,63]	[0,17; 0,63]
	p-Wert [c]		0,001	0,001

KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*); OR: Odds Ratio, RR: Relative Risiko, RD: Risikodifferenz, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Die primäre Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da es in der Placebo-Gruppe keine Responder gab. OR, RR und RD wurden dennoch *post-hoc* ermittelt aus der Vierfeldertafel mit dem Wert 0,5 für Nullwerte. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.

b: Die Berechnungen der 95 % KI basierten auf einer Normal-Approximation mit Stetigkeitskorrektur. Für die Placebo-Gruppe gab es keine Responder, so dass kein KI berechnet werden konnte.

c: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur.

Als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz über die 12-Behandlungswochen wurde der Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase betrachtet (= dauerhafte Response). Der Anteil der Responder lag bei Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden bei 40 % im Vergleich zu keinem Patienten im Placebo-Arm (OR [95 % KI] p-Wert: 35,90 [1,965; 656,068] 0,016). Die Chance eine dauerhafte Response zu haben, ist somit unter der Behandlung mit Telotristatethyl 250 mg etwa 36-mal so hoch im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant. Die ergänzende Auswertung (Responder Rate) unterstützt dieses Ergebnis.

Zusätzlich zu der Responder-Analyse wurde der Anteil der Tage betrachtet, in denen eine Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge von ≥ 30 % im Vergleich zum individuellen Baseline-Wert vorlag bzw. der Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag im Vergleich zum individuellen durchschnittlichen Baseline-Wert (Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum individuellen Baseline-Wert über die gesamte doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anteil der Tage mit ≥ 30 % Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge in der DBT	n	25	25	25
	MW (SD)	0,154 (0,1470)	0,428 (0,3022)	0,414 (0,3045)
	Median (Min; Max)	0,080 (0,00; 0,46)	0,381 (0,01; 0,88)	0,424 (0,03; 0,93)
	MWD (T-P)		0,274	0,260
	[95 % KI]		[0,139; 0,409]	[0,14; 0,396]
	H` g		1,135	1,070
	[95 % KI][a]		[0,538; 1,732]	[0,478; 1,663]
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,250	0,250
	[95 % KI]		[0,074; 0,440]	[0,060; 0,428]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung[c]	Anteil der Tage mit ≥ 30 % Reduktion	0,071	0,271	0,244
	[95 % KI]	[0,057; 0,088]	[0,232; 0,315]	[0,205; 0,287]
	Odds Ratio		4,887	4,238
	[95 % KI]		[4,172; 5,724]	[3,625; 4,956]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLMM: generalisiertes lineares gemischtes Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLMM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

Der durchschnittliche Anteil der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge lag im Placebo-Arm bei 0,154 und im Telotristatethyl-Arm (250 mg) bei 0,428. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,250 [0,074; 0,440] <0,001 und H`g [95 % KI]: 1,135 [0,538; 1,732]). Auch die ergänzende Auswertung (GLMM) unterstützte die Ergebnisse der primären Auswertung (OR [95 % KI] p-Wert: 4,887 [4,172; 5,724] <0,001).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag im Vergleich zum individuellen durchschnittlichen Baseline-Wert über die gesamte doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anteil der Tage mit einer Reduktion von ≥ 1,5 Stuhlgängen/Tag in der DBT	n	25	25	25
	MW (SD)	0,029 (0,0455)	0,175 (0,2643)	0,169 (0,2136)
	Median (Min; Max)	0,012 (0,00; 0,18)	0,036 (0,00; 0,88)	0,080 (0,00; 0,71)
	MWD (T-P)		0,146	0,140
	[95 % KI]		[0,039; 0,254]	[0,052; 0,228]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,016	0,060
	[95 % KI]		[0,000; 0,119]	[0,000; 0,143]
	p-Wert		0,055	0,004
Ergänzende Auswertung [c]	Anteil der Tage mit ≥ 1,5 Reduktion	0,020	0,138	0,121
	[95 % KI]	[0,015; 0,028]	[0,114; 0,167]	[0,097; 0,149]
	Odds Ratio		7,705	6,593
	[95 % KI]		[5,778; 10,274]	[4,943; 8,793]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

Der durchschnittliche Anteil der Tage mit einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag lag im Placebo-Arm bei 0,029 und im Telotristatethyl-Arm (250 mg) bei 0,175. Der Unterschied war trotz des klaren Trends statistisch nicht signifikant (p=0,055). Die ergänzende Auswertung (GLM) zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden (OR [95 % KI] p-Wert: 7,705 [5,778; 10,274] <0,001).

Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum Auftreten einer ≥ 30 %igen Verbesserung bzw. Verschlechterung in der Stuhlfrequenz)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Statistik	**Placebo N=26**	**Telotristatethyl 250 mg N=25**	**Telotristatethyl 500 mg N=25**
Anzahl der Patienten mit Event	6	16	16
Zensierte Patienten	20	9	9
25. Perzentil [95 % KI] [a]	-	7,00 [3,00; 31,00]	6,00 [1,00; 21,00]
50. Perzentil [95 % KI] [a]	-	34,00 [-; -]	39,00 [-; -]
75. Perzentil [95 % KI] [a]	-	-	-
Hazard Ratio (T/P) [b] **[95 % KI]** [b] **p-Wert** [c]		3,91 [1,59; 11,00] 0,003	4,17 [1,70; 11,69] 0,002

T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Kaplan-Meier-Schätzungen

b: Cox Proportional Hazard Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte

c: Log-Rank Test

Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline war definiert als die Zeit von der ersten erhaltenen Dosis in der doppelblinden Studienphase bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer Stuhlfrequenz von mindestens 30 % unter dem individuellen Baseline-Wert. Der Median lag für Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden, bei 34 Tagen. Für Placebo konnte der Median nicht ermittelt werden, da weniger als die Hälfte der Placebo-Patienten (6/26, 23 %) eine ≥ 30 %ige Verbesserung während der 12-wöchigen doppelblinden Studienphase erreichten. In der Auswertung ergab sich ein Hazard Ratio von 3,91 ([95% KI] p-Wert: [1,59; 11,00] 0,003).

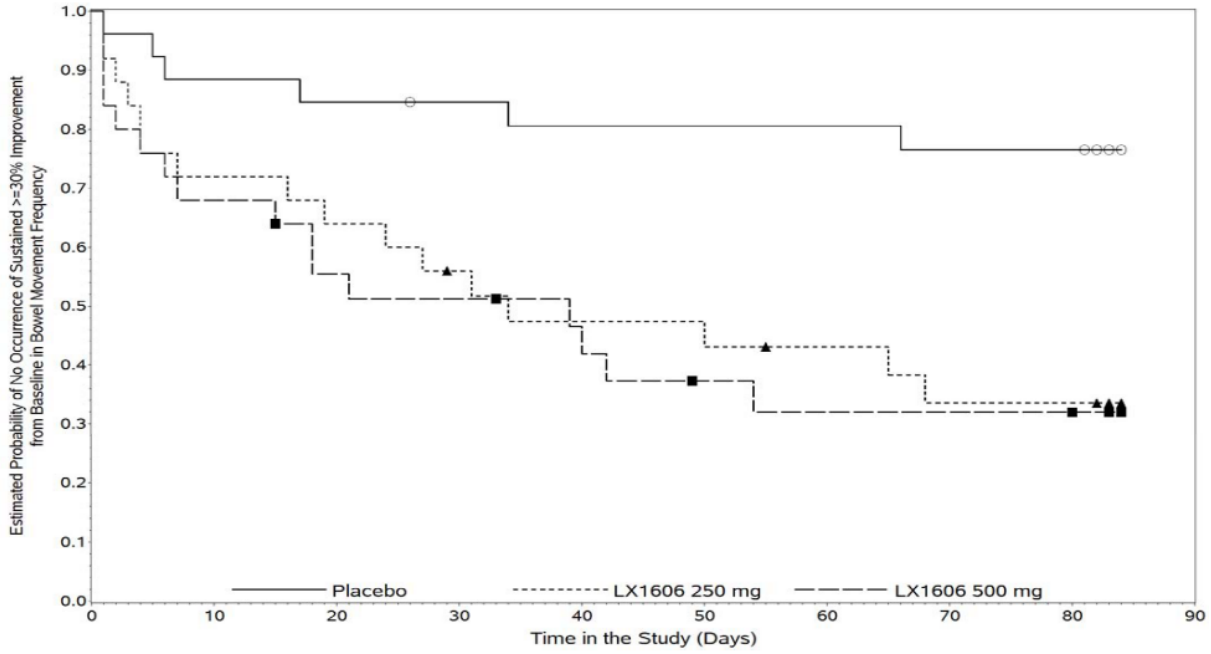

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von dem ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline während der doppelblinden Studienphase (TELECAST, ITT-Population)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Statistik	**Placebo N=26**	**Telotristatethyl 250 mg N=25**	**Telotristatethyl 500 mg N=25**
Anzahl der Patienten mit Event	11	7	3
Zensierte Patienten	15	18	22
25. Perzentil [95 % KI] [a]	21,00 [-; -]	52,00 [-; -]	-
50. Perzentil [95 % KI] [a]	-	-	-
75. Perzentil [95 % KI] [a]	-	-	-
Hazard Ratio (T/P) [b]		0,53	0,25
[95 % KI] [b]		[0,18; 1,41]	[0,06; 0,81]
p-Wert [c]		0,18	0,021

T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Kaplan-Meier-Schätzungen

b: Cox Proportional Hazard Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte

c: Log-Rank Test

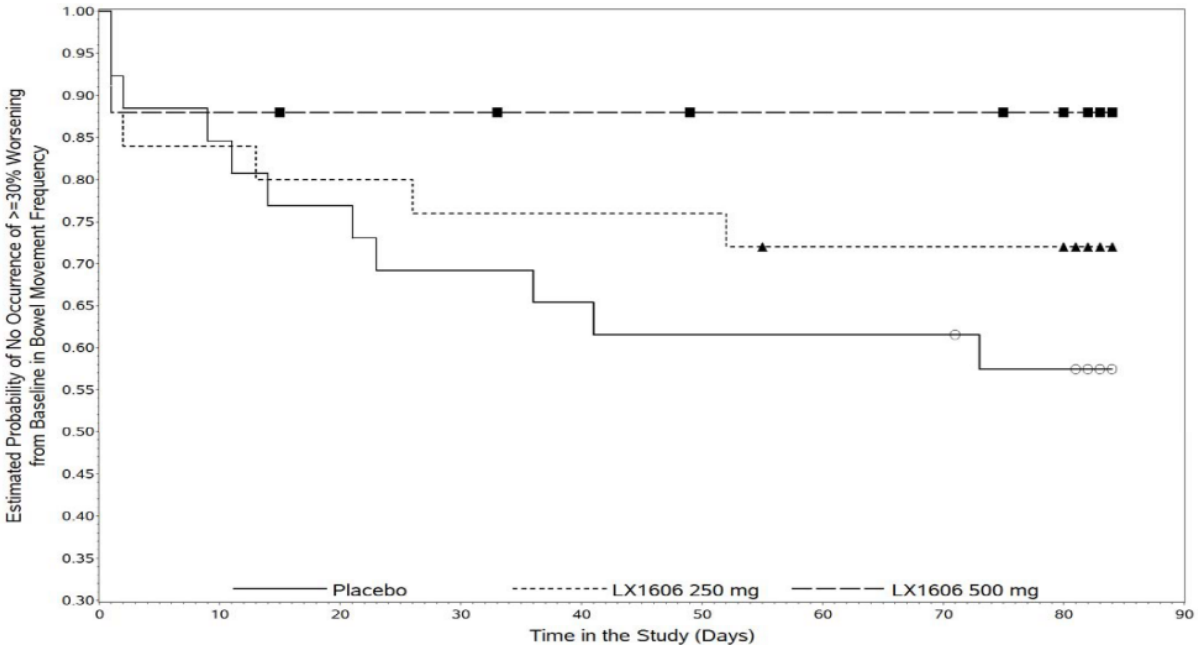

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von dem ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline während der doppelblinden Studienphase (TELECAST, ITT-Population)

Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline war definiert als die Zeit von der ersten erhaltenen Dosierung in der doppelblinden Studienphase bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer Stuhlfrequenz von mindestens 30 % über dem individuellen Baseline-Wert. Der Median konnte für keine der Behandlungsgruppen ermittelt werden, da weniger als die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe das Ereignis erreicht hat. Numerisch wurde eine Verschlechterung häufiger im Placebo-Arm beobachtet (11 Ereignisse) im Vergleich zum Telotristatethyl 250 mg-Arm (7 Ereignisse). In der Auswertung ergab sich ein Hazard Ratio von 0,53 ([95% KI] p-Wert: [0,18; 1,41] 0,18).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.3 Flush-Episoden – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Flush-Episoden“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Die Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes „Flush-Episoden“ erfolgte über ein elektronisches Patiententagebuch, in das die Anzahl der täglichen Flush-Episoden eingetragen wurde. Die Einträge erfolgten täglich über den gesamten Studienzeitraum (Screening/Run-In-Phase, doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase). Das Tagebuch wurde so konzipiert, dass es den Patienten am Ende jeden Tages aufforderte, die erforderlichen Fragen zu beantworten bzw. Einträge zu tätigen. Gemäß SAP musste für die Teilnahme an der Studie mindestens eine 75 %ige Compliance in der Run-In-Phase vorliegen. Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline. • Veränderung in der Anzahl der täglichen Flush-Episoden im Vergleich zu Baseline zu jeder Studienwoche der doppelblinden Studienphase. Baseline ist definiert als die Anzahl der täglichen Flush-Episoden während der Run-In-Phase geteilt durch die Anzahl der Tage mit Tagebucheinträgen in der Run-In-Phase. Die wöchentliche Anzahl der Flush-Episoden ist definiert als die Gesamtzahl der Flush-Episoden pro Studienwoche (Woche 1 bis Woche 12) geteilt durch die Anzahl der Tage mit Tagebucheinträgen in der jeweiligen Woche. Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der Patient hat hierfür während der Run-In-Phase die tägliche Anzahl der Flush-Episoden in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Für die Erhebung von Baseline-Werten mussten mindestens 80 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein. Fehlende Werte: Für wöchentlich ausgewertete Analysen wurde, sofern die wöchentlichen Daten im Tagebuch zu mindestens 80 % vollständig waren, der Mittelwert der vorhandenen Daten herangezogen. Wenn weniger als 80 % der Daten für eine Woche vorlagen, wurde der Wert für die entsprechende Woche als fehlend eingetragen. Für Analysen, die die Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase betrachten, wurde, falls im Tagebuch eines Patienten mehr als sechs Wochen mit fehlenden Daten aufwies, die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt. Eine Woche mit fehlenden Daten lag vor, wenn zu ≥ vier Tagen Einträge im Tagebuch fehlten. Andernfalls wurden die beobachteten Werte für die Berechnung verwendet und in Relation zu der Anzahl der Tage mit eingetragenen Werten gesetzt. In der offenen Extensionsphase wurde die Anzahl der täglichen Flush-Episoden ebenfalls mittels des elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden jedoch im Studienbericht beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung der Flush-Episoden entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR mit folgender Ausnahme: Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der Patient hat hierfür während der Run-In-Phase die Anzahl der täglichen Flush-Episoden in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Zur Ermittlung der Baseline-Werte mussten mindestens 75 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Flush-Episoden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Flush-Episoden“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
BL	n	45	45	45
	MW (SD)	1,791 (1,9344)	2,788 (3,7362)	2,712 (3,3608)
	Median (Min; Max)	1,207 (0,00; 7,43)	1,467 (0,00; 19,29)	1,643 (0,00; 19,42)
Woche 12	n	35	37	37
	MW (SD)	1,610 (1,9795)	2,412 (3,7276)	2,158 (2,5818)
	Median (Min; Max)	1,000 (0,00; 8,14)	1,000 (0,00; 16,14)	1,333 (0,00; 11,67)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	-0,164 (1,1572)	-0,296 (1,3097)	-0,525 (1,3413)
	Median (Min; Max)	-0,082 (-3,64; 5,14)	0,000 (-5,14; 3,25)	-0,069 (-6,12; 1,44)
	MWD (T-P)		-0,132	-0,361
	[95 % KI]		[-0,650; 0,386]	[-0,886; 0,164]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,036	0,000
	[97,5 % KI]		[-0,230; 0,330]	[-0,345; 0,209]
	p-Wert		0,39	0,84
Ergänzende Auswertung[c]	Adjustierte Rate	1,152	1,064	1,274
	[95 % KI]	[0,798; 1,663]	[0,741; 1,526]	[0,896; 1,810]
	Rate Ratio (T/P)		0,923	1,105
	[97,5 % KI]		[0,532; 1,602]	[0,634; 1,926]
	p-Wert		0,74	0,69

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Abhängige Variable: Anzahl der Flush-Episoden/Tag; feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung; stetige Einflussvariable: Anzahl der Flush-Episoden zu Baseline; Offset-Variable: natürliche Logarithmus der Anzahl der Tage mit nicht-fehlenden Tagebucheinträgen.

Die Auswertung der Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden (Anzahl/Tag) in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowohl in der primären Analyse als auch in der ergänzenden Auswertung keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (p>0,025). Dies galt auch für die wöchentliche Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Zusatzauswertung für den Endpunkt „Flush-Episoden" für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „Flush-Episoden" zeigte sich bei der Betrachtung der Veränderung von Baseline zu Woche 12 für dauerhafte Responder eine statistisch signifikante Reduktion in den täglichen Flush-Episoden im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten. Während dauerhafte Responder eine durchschnittliche Abnahme von -1,32 zeigten, wiesen Patienten, die keine dauerhafte Response hatten, eine minimale Verschlechterung (durchschnittliche Veränderung: +0,15) in den täglichen Flush-Episoden auf (Tabelle 4-43 und Abbildung 4-13).

Tabelle 4-43: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Flush-Episoden" aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm

	Statistik	**Dauerhafte Responder N=29**	**Keine dauerhaften Responder N=61**
Durchschnittliche Anzahl der täglichen Flush-Episoden zu BL	n	27	50
	MW (SD)	3,00 (2,77)	2,02 (3,25)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	25	47
	MW (SD)	-1,32 (2,33)	0,15 (1,35)
	MWD [95% KI]	-1,47 [-2,32; -0,62]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

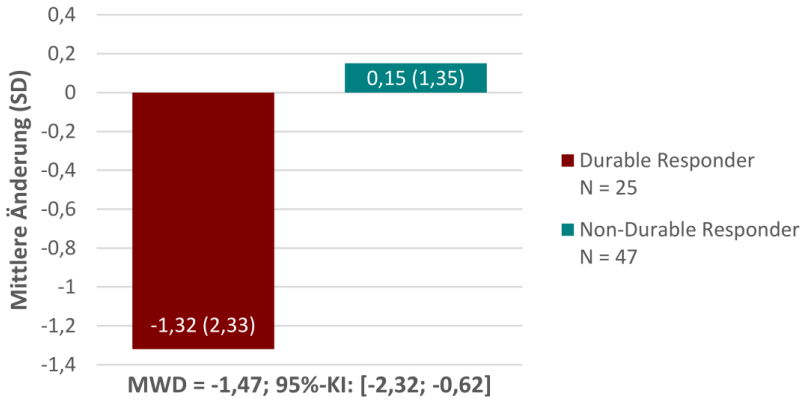

Abbildung 4-13: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der täglichen Flush-Episoden in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR)

4.3.1.3.1.3.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL	n	25	25	25
	MW (SD)	3,713 (4,0822)	2,655 (3,6688)	1,822 (2,1673)
	Median (Min; Max)	2,623 (0,00; 19,28)	1,567 (0,00; 17,64)	0,840 (0,000; 7,76)
Woche 12	n	19	16	19
	MW (SD)	3,796 (4,5791)	1,872 (2,2168)	2,404 (4,3113)
	Median (Min; Max)	1,833 (0,00; 17,71)	0,929 (0,00; 7,86)	1,167 (0,00; 18,57)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	25	25	25
	MW (SD)	-0,333 (1,2203)	-0,061 (0,9754)	0,114 (2,0992)
	Median (Min; Max)	0,000 (-3,42; 2,17)	0,000 (-3,04; 2,16)	0,000 (-3,67; 9,07)
	MWD (T-P)		0,272	0,447
	[95 % KI]		[-0,356; 0,900]	[-0,530; 1,423]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,105	0,022
	[95 % KI]		[-0,173; 0,614]	[-0,275; 0,616]
	p-Wert		0,67	0,58
Ergänzende Auswertung[c]	Adjustierte Rate	1,305	1,366	1,345
	[95 % KI]	[0,580; 2,941]	[0,666; 2,802]	[0,590; 3,064]
	Rate Ratio (T/P)		1,047	1,030
	[95 % KI]		[0,493; 2,223]	[0,491; 2,163]
	p-Wert		0,91	0,94

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLM basierend auf einer negativen Binomialverteilung. Abhängige Variable: Anzahl der Flush-Episoden/Tag; feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung; stetige Einflussvariable: Anzahl der Flush-Episoden zu Baseline; Offset-Variable: natürliche Logarithmus der Anzahl der Tage mit nicht-fehlenden Tagebucheinträgen.

Die Auswertung der Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden (Anzahl/Tag) in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowohl in der primären Analyse als auch in der ergänzenden Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (p>0,05). Dies galt auch für die wöchentliche Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Zusätzlich zu der Hauptanalyse wurde eine *post-hoc*-Auswertung für Patienten durchgeführt, die zu Baseline mindestens zwei Flush-Episoden pro Tag hatten. Die Ergebnisse waren konsistent mit der primären Auswertung. In der Studie TELESTAR war diese zusätzliche Analyse *a priori* als Subgruppen-Auswertung im SAP definiert. Sie wird daher unter „Subgruppenanalysen - RCT“ im Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.4 Abdominelle Schmerzen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „abdominelle Schmerzen“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Die Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes „abdominelle Schmerzen“ erfolgte über ein elektronisches Patiententagebuch. Die Schmerzintensität der abdominellen Schmerzen, die Patienten in den vorangegangen 24 Stunden am Stärksten erfahren haben, wurde von den Patienten mittels einer 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS) von 0 bis 10 bewertet (0 = kein Schmerz und 10 = stärkster vollstellbarer Schmerz). Die Einträge erfolgten täglich über den gesamten Studienzeitraum (Screening/Run-In-Phase, doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase). Das Tagebuch wurde so konzipiert, dass es den Patienten am Ende jeden Tages aufforderte, die erforderlichen Fragen zu beantworten bzw. Einträge zu tätigen. Gemäß SAP musste für die Teilnahme an der Studie mindestens eine 75 %ige Compliance in der Run-In-Phase vorliegen. Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Veränderung des Scores zu abdominelle Schmerzen gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline. Die Berechnung dieser Analyse erfolgte anhand der Gesamtsumme der Differenz zwischen den eingetragenen (nicht-fehlenden) täglichen Schmerz-Scores während der doppelblinden Studienphase und des Baseline-Scores geteilt durch die Anzahl der Tage mit eingetragenen (nicht-fehlenden) Scores der doppelblinden Studienphase. • Veränderung des Scores zu abdominelle Schmerzen im Vergleich zu Baseline zu jeder Studienwoche der doppelblinden Studienphase. Die mittlere wöchentliche Veränderung der abdominellen Schmerzen wurde definiert als die Summe der eingetragenen (nicht-fehlenden) Schmerz-Scores, die in der jeweiligen Studienwoche berichtet wurde, geteilt durch die Anzahl der Tage mit eingetragenen (nicht-fehlenden) Schmerz-Scores während der jeweiligen Studienwoche. Definition Baseline: Baseline-Werte waren definiert als der mittlere Score der Tagebucheinträge zu den abdominellen Schmerzen, der während der Run-In-Phase ermittelt wurde. Für die Erhebung von Baseline-Werten mussten mindestens 80 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein. Fehlende Werte: Für wöchentlich ausgewertete Analysen wurde, sofern die wöchentlichen Daten im Tagebuch zu mindestens 80 % vollständig waren, der Mittelwert der vorhandenen Daten herangezogen. Wenn weniger als 80 % der Daten für eine Woche vorlagen, wurde der Wert für die entsprechende Woche als fehlend eingetragen. Für Analysen, die die Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase betrachten, wurde, falls im Tagebuch eines Patienten mehr als sechs Wochen mit fehlenden Daten aufwies, die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt. Eine Woche mit fehlenden Daten lag vor, wenn zu ≥ vier Tagen Einträge im Tagebuch fehlten. Andernfalls wurden die beobachteten Werte für die Berechnung verwendet und in Relation zu der Anzahl der Tage mit eingetragenen Werten gesetzt. In der offenen Extensionsphase wurde der Endpunkt „abdominelle Schmerzen“ ebenfalls mittels des elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden jedoch im Studienbericht beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung des Endpunktes „abdominelle Schmerzen“ entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR mit folgender Ausnahme: Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der Patient hat hierfür während der Run-In-Phase die Bewertung der täglichen Intensität

	abdomineller Schmerzen in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Zur Ermittlung der Baseline-Werte mussten mindestens 75 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „abdominelle Schmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „abdominelle Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Veränderung des Scores zu abdominelle Schmerzen gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
BL	n	45	45	45
	MW (SD)	2,473 (2,3201)	2,615 (2,2657)	2,633 (2,1779)
	Median (Min; Max)	1,385 (0,00; 8,04)	2,000 (0,00; 7,83)	2,643 (0,00; 8,28)
Woche 12	n	35	37	37
	MW (SD)	1,778 (1,7895)	2,474 (2,3237)	2,060 (1,8639)
	Median (Min; Max)	1,429 (0,00; 7,00)	1,714 (0,00; 7,71)	1,500 (0,00; 5,83)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	-0,226 (1,1601)	-0,490 (1,4423)	-0,333 (1,1784)
	Median (Min; Max)	0,000 (-3,79; 2,84)	-0,213 (-7,48; 1,95)	0,000 (-4,33; 2,26)
	MWD (T-P)		-0,265	-0,107
	[95 % KI]		[-0,813; 0,284]	[-0,597; 0,383]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-0,168	-0,047
	[97,5 % KI]		[-0,541; 0,224]	[-0,462; 0,333]
	p-Wert		0,26	0,87
Ergänzende Auswertung[c]	LSM	-0,275	-0,560	-0,380
	[95 % KI]	[-0,625; 0,076]	[-0,909; -0,210]	[-0,731; -0,029]
	LSMD		-0,285	-0,105
	[97,5 % KI]		[-0,824; 0,254]	[-0,645; 0,435]
	p-Wert		0,23	0,66

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Tag 1 bis Tag 84) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; stetige Einflussvariable: Baseline Score; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer Kovarianzmatrix (*compound symmetry*) modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die Auswertung der Veränderung des Scores (11-stufige NRS) zur Bewertung der abdominellen Schmerzen in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowohl für die primäre Analyse als auch für die ergänzende Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit

Placebo (p>0,025). Dies galt auch für die wöchentliche Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Zusatzauswertung für Patienten für den Endpunkt „abdominelle Schmerzen" für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „abdominelle Schmerzen" zeigte sich bei der Betrachtung der Veränderung von Baseline zu Woche 12 für dauerhafte Responder eine statistisch signifikante Reduktion des Scores (11-stufige NRS) zur Bewertung der Schwere der abdominellen Schmerzen im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten. So nahm die Schwere der abdominellen Schmerzen für dauerhafte Responder ab (MW -1,39), während der durchschnittliche Score der Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten, gleichblieb bzw. leicht zunahm (MW 0,25). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-48 und Abbildung 4-14).

Tabelle 4-48: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „abdominelle Schmerzen" (Bewertung der Schwere der abdominellen Schmerzen anhand einer 11-stufigen NRS) aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm

	Statistik	**Dauerhafte Responder N=29**	**Keine dauerhaften Responder N=61**
Durchschnittliche Score zur Schwere der täglichen abdominellen Schmerzen zu BL	n	27	50
	MW (SD)	2,84 (2,03)	2,15 (2,29)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	25	47
	MW (SD)	-1,35 (1,90)	0,25 (1,46)
	MWD [95% KI]	-1,59 [-2,38; -0,81]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

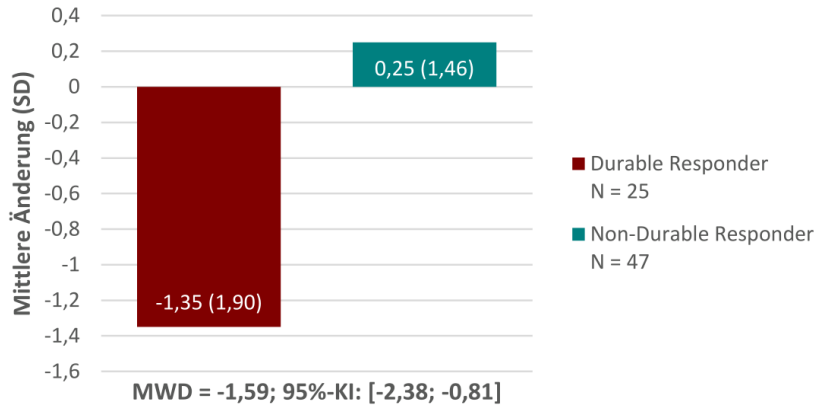

Abbildung 4-14: Veränderung in der Bewertung der Schwere der abdominellen Schmerzen (11-stufige NRS) in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR)

4.3.1.3.1.4.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Veränderung des Scores zu abdominelle Schmerzen gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL	n	25	25	25
	MW (SD)	1,739 (1,7365)	1,168 (1,4782)	1,806 (1,7144)
	Median (Min; Max)	1,000 (0,00; 7,27)	0,407 (0,00; 5,12)	1,286 (0,00; 5,52)
Woche 12	n	19	16	19
	MW (SD)	1,347 (1,7281)	0,728 (1,1196)	1,350 (1,7087)
	Median (Min; Max)	0,714 (0,00; 6,43)	0,071 (0,00; 3,43)	0,571 (0,00; 5,33)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	25	25	25
	MW (SD)	-0,063 (0,7823)	-0,234 (0,9697)	0,025 (0,7744)
	Median (Min; Max)	-0,024 (-1,56; 1,45)	0,039 (-3,89; 0,77)	0,000 (-1,53; 1,64)
	MWD (T-P)		-0,171	0,088
	[95 % KI]		[-0,672; 0,330]	[-0,354; 0,531]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,058	0,135
	[95 % KI]		[-0,424; 0,332]	[-0,391; 0,509]
	p-Wert		0,61	0,66
Ergänzende Auswertung[c]	LSM	0,048	-0,321	0,108
	[95 % KI]	[-0,470; 0,565]	[-0,777; 0,135]	[-0,410; 0,626]
	LSMD		0,368	0,061
	[95 % KI]		[-0,844; 0,107]	[-0,401; 0,522]
	p-Wert		0,13	0,79

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Tag 1 bis Tag 84) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; stetige Einflussvariable: Baseline Score; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer Kovarianzmatrix (*compound symmetry*) modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die Auswertung der Veränderung des Scores (11-stufige NRS) zur Bewertung der abdominellen Schmerzen in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten eine Verbesserung im Score zur Bewertung der abdominellen Schmerzen bei Betrachtung der gesamten doppelblinden Studienphase im Vergleich zu Placebo, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p>0,05). Der gleiche Trend wird in der wöchentlichen

Betrachtung der Behandlungsunterschiede beobachtet. In Woche 11 gab es einen signifikanten Unterschied in der ergänzenden Auswertung zugunsten von Telotristatethyl 250 mg (ergänzende Auswertung für Telotristatethyl 250 mg: LSMD [95 % KI]: -0,859 [-1,692; -0,026]) [7]. In den anderen Wochen waren die Ergebnisse der primären oder ergänzenden Auswertungen jedoch statistisch nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.5 Zwingender Stuhldrang – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „zwingender Stuhldrang“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Die Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes „zwingender Stuhldrang“ erfolgte über ein elektronisches Patiententagebuch. Es galt die Frage zu beantworten, ob der Patient über den Tag hinweg einen zwingenden Stuhldrang hatte („*Have you felt or experienced a sense of urgency or immediate need to pass stool today?*“). Die Einträge erfolgten täglich über den gesamten Studienzeitraum (Screening/Run-In-Phase, doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase). Das Tagebuch wurde so konzipiert, dass es den Patienten am Ende jeden Tages aufforderte, die erforderlichen Fragen zu beantworten bzw. Einträge zu tätigen. Gemäß SAP musste für die Teilnahme an der Studie mindestens eine 75 %ige Compliance in der Run-In-Phase vorliegen. Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang. Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte gemittelt über die gesamte doppelblinde Studienphase und zu jeder Studienwoche. Die Berechnung erfolgte anhand der Anzahl der Tage, an denen die Antwort auf die oben genannte Frage mit „ja“ beantwortet wurde, geteilt durch die Anzahl der Tage der Studienwoche bzw. der doppelblinden Studienphase. Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der Patient hat hierfür während der Run-In-Phase täglich die Frage zum Vorliegen eines zwingenden Stuhldrangs in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Für die Erhebung von Baseline-Werten mussten mindestens 80 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein. Fehlende Werte: Für wöchentlich ausgewertete Analysen wurde, sofern die wöchentlichen Daten im Tagebuch zu mindestens 80 % vollständig waren, der Mittelwert der vorhandenen Daten herangezogen. Wenn weniger als 80 % der Daten für eine Woche vorlagen, wurde der Wert für die entsprechende Woche als fehlend eingetragen. Für Analysen, die die Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase betrachten, wurde, falls im Tagebuch eines Patienten mehr als sechs Wochen mit fehlenden Daten aufwies, die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt. Eine Woche mit fehlenden Daten lag vor, wenn zu ≥ vier Tagen Einträge im Tagebuch fehlten. Andernfalls wurden die beobachteten Werte für die Berechnung verwendet und in Relation zu der Anzahl der Tage mit eingetragenen Werten gesetzt. In der offenen Extensionsphase wurde der Endpunkt „zwingender Stuhldrang“ ebenfalls mittels des elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden jedoch im Studienbericht beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung des Endpunktes „zwingender Stuhldrang“ entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR mit folgender Ausnahme: Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der Patient hat hierfür während der Run-In-Phase die Anzahl der täglichen Flush-Episoden in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Zur Ermittlung der Baseline-Werte mussten mindestens 75 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „zwingender Stuhldrang“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „zwingender Stuhldrang" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline" aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anteil der Tage mit zwingendem Stuhldrang in der DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	0,753 (0,2932)	0,664 (0,3431)	0,603 (0,3141)
	Median (Min; Max)	0,905 (0,00; 1,00)	0,810 (0,06; 1,00)	0,600 (0,01; 1,00)
	MWD (T-P)		-0,089	-0,150
	[95 % KI]		[-0,223; 0,045]	[-0,278; -0,023]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,024	-0,129
	[95 % KI]		[-0,158; 0,021]	[-0,297; -0,012]
	p-Wert		0,35	0,006
Ergänzende Auswertung [c]	Wahrscheinlichkeit eines zwingenden Stuhldrangs	0,749	0,676	0,591
	[95 % KI]	[0,733; 0,766]	[0,657; 0,693]	[0,571; 0,610]
	Odds Ratio		0,696	0,482
	[95 % KI]		[0,621; 0,781]	[0,430; 0,541]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLMM: generalisiertes lineares gemischtes Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLMM basierend auf einer Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung -Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Kovariate: Anteil der Tage, an denen ein zwingender Stuhldrang während der Run-In-Phase berichtet wurde

Die Auswertung der Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase für die primäre Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (p>0,05). Die ergänzende Auswertung ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Telotristatethyl. Die Wahrscheinlichkeit einen zwingenden Stuhldrang zu berichten, lag in der Placebo-Gruppe bei 75 % und im Telotristatethyl 250 mg-Arm bei 68 % (OR [95 % KI] p-Wert: 0,696 [0,621; 0,781] <0,001). Das in dieser Auswertung statistisch signifikante Ergebnis ist vermutlich auf das Auftreten einer Überdispersion (d. h., die Daten

haben eine höhere Variabilität als erwartet) zurückzuführen, welche zu zu kleinen Konfidenzintervallen bzw. p-Werten führt. Aus den Ergebnissen der ergänzenden Auswertung können daher nur eingeschränkt Schlussfolgerungen gezogen werden. Gleiches gilt für die Ergebnisse der wöchentlichen Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Zusatzauswertung für Patienten für den Endpunkt „zwingender Stuhldrang" für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „zwingender Stuhldrang" zeigte sich bei der Betrachtung der Veränderung von Baseline zu Woche 12 für dauerhafte Responder eine statistisch signifikante Reduktion im Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten (Tabelle 4-53und Abbildung 4-15).

Tabelle 4-53: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „zwingender Stuhldrang" aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm

	Statistik	**Dauerhafte Responder N=29**	**Keine dauerhaften Responder N=61**
Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang zu BL	n	27	50
	MW (SD)	0,85 (0,19)	0,84 (0,25)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	25	47
	MW (SD)	-0,41 (0,37)	-0,04 (0,29)
	MWD [95% KI]	-0,37 [-0,52; -0,21]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

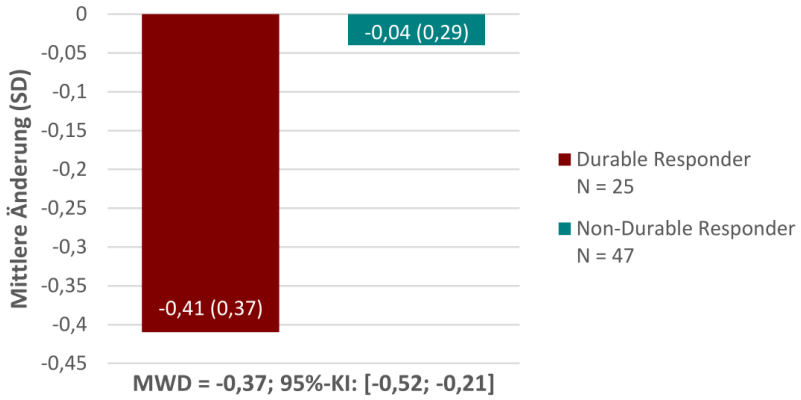

Abbildung 4-15: Veränderung des durchschnittlichen Anteils der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR)

4.3.1.3.1.5.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anteil der Tage mit zwingendem Stuhldrang in der DBT	n	26	25	25
	MW (SD)	0,399 (0,3748)	0,294 (0,2824)	0,442 (0,3704)
	Median (Min; Max)	0,228 (0,00; 1,00)	0,145 (0,00; 0,83)	0,310 (0,00; 1,00)
	MWD (T-P)		-0,105	0,043
	[95 % KI]		[-0,292; 0,083]	[-0,167; 0,253]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,043	0,036
	[95 % KI]		[-0,226; 0,078]	[-0,113; 0,246]
	p-Wert		0,68	0,43
Ergänzende Auswertung [c]	Wahrscheinlichkeit eines zwingenden Stuhldrangs	0,420	0,310	0,276
	[95 % KI]	[0,362; 0,480]	[0,264; 0,360]	[0,231; 0,326]
	Odds Ratio		0,620	0,527
	[95 % KI]		[0,526; 0,732]	[0,447; 0,621]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLMM: generalisiertes lineares gemischtes Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLMM basierend auf einer Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung -Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Kovariate: Anteil der Tage, an denen ein zwingender Stuhldrang während der Run-In-Phase berichtet wurde

Die Auswertung der Anteil der Tage mit einem zwingenden Stuhldrang in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase für die primäre Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (p>0,05). Die ergänzende Auswertung zeigte hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Telotristatethyl. Die Wahrscheinlichkeit einen zwingenden Stuhldrang zu berichten lag in der Placebo-Gruppe bei 42 % und im Telotristatethyl 250 mg-Arm bei 31 % (OR [95 % KI] p-Wert: 0,620 [0,526; 0,732] <0,001). Das in dieser Auswertung statistisch signifikante Ergebnis ist vermutlich auf das Auftreten einer Überdispersion (d. h., die Daten haben eine höhere Variabilität als erwartet) zurückzuführen, welche zu zu kleinen Konfidenzintervallen bzw. p-Werten führt. Aus den Ergebnissen der ergänzenden Auswertungen können daher nur eingeschränkt Schlussfolgerungen gezogen

werden. Gleiches gilt für die Ergebnisse der wöchentlichen Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.6 Übelkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Übelkeit“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Die Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes „Übelkeit“ erfolgte über ein elektronisches Patiententagebuch, in das das Empfinden einer Übelkeit bzw. die Schwere einer empfundenen Übelkeit vom Patienten mittels einer 4-stufigen Skala bewertet wurde (0 = keine, 1 = milde, 2 = moderate, 3 = schwerwiegende Übelkeit). Die Einträge erfolgten täglich über den gesamten Studienzeitraum (Screening/Run-In-Phase, doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase). Das Tagebuch wurde so konzipiert, dass es den Patienten am Ende jeden Tages aufforderte, die erforderlichen Fragen zu beantworten bzw. Einträge zu tätigen. Gemäß SAP musste für die Teilnahme an der Studie mindestens eine 75 %ige Compliance in der Run-In-Phase vorliegen. Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Anteil der Tage mit Übelkeit: Die Berechnung dieser Auswertung erfolgte anhand des Anteils der Tage, an denen Patienten eine milde, moderate oder schwerwiegende Übelkeit berichteten, geteilt durch die Anzahl der Tage der Studienwoche bzw. der doppelblinden Studienphase. • Veränderung in dem Empfinden einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit gemittelt über die doppelblinde Studienphase und zu jeder Studienwoche im Vergleich zu Baseline: Die Veränderung zu Baseline wurde definiert als die Gesamtsumme der Differenz zwischen eingetragenen (nicht-fehlenden) täglichen Scores während der doppelblinden Studienphase und der Baseline-Werte geteilt durch die Anzahl der Tage mit eingetragenen (nicht-fehlenden) Scores während der doppelblinden Studienphase. Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der Patient hat hierfür während der Run-In-Phase die Bewertung des Empfindens einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit tägliche in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Für die Erhebung von Baseline-Werten mussten mindestens 80 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein. Fehlende Werte: Für wöchentlich ausgewertete Analysen wurde, sofern die wöchentlichen Daten im Tagebuch zu mindestens 80 % vollständig waren, der Mittelwert der vorhandenen Daten herangezogen. Wenn weniger als 80 % der Daten für eine Woche vorlagen, wurde der Wert für die entsprechende Woche als fehlend eingetragen. Für Analysen, die die Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase betrachten, wurde, falls das Tagebuch eines Patienten mehr als sechs Wochen mit fehlenden Daten aufwies, die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt. Eine Woche mit fehlenden Daten lag vor, wenn zu ≥ vier Tagen Einträge im Tagebuch fehlten. Andernfalls wurden die beobachteten Werte für die Berechnung verwendet und in Relation zu der Anzahl der Tage mit eingetragenen Werten gesetzt. In der offenen Extensionsphase wurde Übelkeit ebenfalls mittels des elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden jedoch im Studienbericht beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung des Endpunktes „Übelkeit“ entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR mit folgender Ausnahme: Definition Baseline: Der Baseline-Wert wurde während der Run-In-Phase ermittelt. Der Patient hat hierfür während der Run-In-Phase die Scores zur Bewertung der Übelkeit in das elektronische Patiententagebuch eingetragen. Zur Ermittlung der Baseline-Werte mussten

mindestens 75 % der Tage, die für die Berechnung von Baseline herangezogen werden sollten, vorhanden sein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Übelkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit Übelkeit gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline" aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anteil der Tage in der DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	0,324 (0,3352)	0,365 (0,3861)	0,452 (0,4118)
	Median (Min; Max)	0,193 (0,00; 1,00)	0,173 (0,00; 1,00)	0,321 (0,00; 1,00)
	MWD (T-P)		0,041	0,127
	[95 % KI]		[-0,110; 0,193]	[-0,030, 0,285]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,009	0,053
	[95 % KI]		[-0,084; 0,107]	[-0,014; 0,262]
	p-Wert		0,69	0,20
Ergänzende Auswertung[c]	Wahrscheinlichkeit einer Übelkeit	0,332	0,237	0,321
	[95 % KI]	[0,310; 0,354]	[0,220; 0,255]	[0,300; 0,343]
	Odds Ratio		0,624	0,953
	[95 % KI]		[0,547; 0,712]	[0,833; 1,089]
	p-Wert		<0,001	0,48

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLMM: generalisiertes lineares gemischtes Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLMM basierend auf einer Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Kovariate: Anteil der Tage, an denen Übelkeit während der Run-In-Phase berichtet wurde

Die Auswertung zum Anteil der Tage mit Übelkeit in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase für die primäre Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Die ergänzende Auswertung zeigte hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Telotristatethyl. Die Wahrscheinlichkeit eine Übelkeit zu berichten lag in der Placebo-Gruppe bei 33 % und im Telotristatethyl 250 mg-Arm bei 24 % (OR [95 % KI] p-Wert: 0,624 [0,547; 0,712] <0,001). Das in dieser Auswertung statistisch signifikante Ergebnis ist jedoch vermutlich auf das Auftreten einer Überdispersion (d. h., die Daten haben eine höhere Variabilität als erwartet) zurückzuführen, welche zu zu kleinen Konfidenzintervallen bzw. p-

Werten führt. Aus den Ergebnissen der ergänzenden Auswertungen können daher nur eingeschränkt Schlussfolgerungen gezogen werden. Gleiches gilt für die Ergebnisse der wöchentlichen Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Veränderung im Empfinden einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
BL	n	45	45	45
	MW (SD)	0,447 (0,5910)	0,664 (0,6168)	0,725 (0,6687)
	Median (Min; Max)	0,143 (0,00; 2,43)	0,552 (0,00; 2,13)	0,500 (0,00; 2,14)
Woche 12	n	35	37	37
	MW (SD)	0,322 (0,4148)	0,581 (0,7454)	0,486 (0,5850)
	Median (Min; Max)	0,143 (0,00; 1,43)	0,143 (0,00; 2,29)	0,286 (0,00; 2,00)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	-0,012 (0,3028)	-0,179 (0,4952)	-0,088 (0,4034)
	Median (Min; Max)	0,000 (-0,80; 0,68)	-0,030 (-2,08; 0,84)	-0,025 (-1,44; 0,71)
	MWD (T-P)		-0,167	-0,076
	[95 % KI]		[-0,339; 0,005]	[-0,225; 0,073]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-0,073	-0,034
	[95 % KI]		[-0,199; 0,007]	[-0,167; 0,044]
	p-Wert		0,07	0,34
Ergänzende Auswertung[c]	LSM	-0,081	-0,179	-0,078
	[95 % KI]	[-0,194; 0,033]	[-0,291; -0,066]	[-0,192; 0,035]
	LSMD		-0,098	0,002
	[95 % KI]		[-0,250; 0,054]	[-0,151; 0,156]
	p-Wert		0,21	0,98

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Tag 1 bis Tag 84) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; stetige Einflussvariable: Baseline Score; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer Kovarianzmatrix (*compound symmetry*) modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die Auswertung für die Veränderung im Empfinden einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in

der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowohl für die primäre Analyse als auch für die ergänzende Auswertung keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Dies galt auch für die wöchentliche Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Zusatzauswertung für Patienten für den Endpunkt „Übelkeit" für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „Übelkeit" zeigte sich bei der Betrachtung der Veränderung von Baseline zu Woche 12 für dauerhafte Responder eine statistisch signifikante Reduktion in dem Anteil der Tage mit Übelkeit im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten (Tabelle 4-59 und Abbildung 4-16).

Tabelle 4-59: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Übelkeit" aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm

	Statistik	**Dauerhafte Responder N=29**	**Keine dauerhaften Responder N=61**
Durchschnittliche Schwere der Übelkeit zu BL	n	27	50
	MW (SD)	0,60 (0,36)	0,29 (0,34)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	25	47
	MW (SD)	-0,20 (0,39)	0,03 (0,28)
	MWD [95% KI]	-0,22 [-0,38; -0,07]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

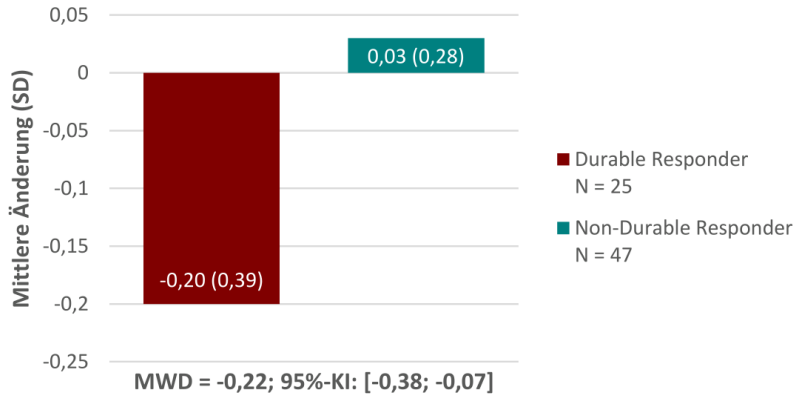

Abbildung 4-16: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der täglichen Flush-Episoden in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR)

4.3.1.3.1.6.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Anteil der Tage mit Übelkeit gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anteil der Tage in der DBT	n	26	25	25
	MW (SD)	0,266 (0,3433)	0,140 (0,2242)	0,338 (0,3630)
	Median (Min; Max)	0,156 (0,00; 1,00)	0,060 (0,00; 0,80)	0,238 (0,00; 1,00)
	MWD (T-P)		-0,125	0,072
	[95 % KI]		[-0,289; 0,038]	[-0,127; 0,271]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-0,024	0,000
	[95 % KI]		[-0,179; 0,012]	[-0,037; 0,238]
	p-Wert		0,21	0,71
Ergänzende Auswertung[c]	Wahrscheinlichkeit einer Übelkeit	0,192	0,101	0,277
	[95 % KI]	[0,154; 0,237]	[0,080; 0,127]	[0,227; 0,333]
	Odds Ratio		0,475	1,614
	[95 % KI]		[0,385; 0,586]	[1,355; 1,922]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLMM: generalisiertes lineares gemischtes Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLMM basierend auf einer Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Kovariate: Anteil der Tage, an denen Übelkeit während der Run-In-Phase berichtet wurde

Die Auswertung zum Anteil der Tage mit Übelkeit in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase für die primäre Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo. Gleiches gilt für die primäre Analyse der wöchentlichen Betrachtung der Behandlungsunterschiede. In der sekundären Auswertung lag die Wahrscheinlichkeit eine Übelkeit zu berichten in der Placebo-Gruppe bei 19 % und im Telotristatethyl 250 mg-Arm bei 10 % (250 mg: OR [95 % KI] p-Wert: 0,475 [0,385; 0,586] <0,001). Das in dieser Auswertung statistisch signifikante Ergebnis ist jedoch vermutlich auf das Auftreten einer Überdispersion (d. h., die Daten haben eine höhere Variabilität als erwartet) zurückzuführen, welche zu zu kleinen Konfidenzintervallen bzw. p-Werten führt. Aus den Ergebnissen der ergänzenden Auswertungen können daher nur eingeschränkt Schlussfolgerungen gezogen werden. Gleiches gilt für die Ergebnisse der wöchentlichen Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Veränderung im Empfinden bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL	n	25	25	25
	MW (SD)	0,431 (0,6085)	0,274 (0,4550)	0,399 (0,5308)
	Median (Min; Max)	0,071 (0,00; 1,94)	0,050 (0,00; 1,36)	0,071 (0,00; 1,56)
Woche 12	n	19	16	19
	MW (SD)	0,332 (0,5606)	0,234 (0,4576)	0,440 (0,5335)
	Median (Min; Max)	0,000 (0,00; 2,00)	0,000 (0,00; 1,43)	0,286 (0,00; 1,67)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	25	25	25
	MW (SD)	-0,027 (0,2314)	-0,084 (0,3661)	0,036 (0,3852)
	Median (Min; Max)	0,000 (-0,64; 0,66)	0,000 (-1,15; 0,47)	0,000 (-0,97; 0,74)
	MWD (T-P)		-0,057	0,063
	[95 % KI]		[-0,231; 0,117]	[-0,117; 0,244]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,024
	[95 % KI]		[-0,057; 0,109]	[-0,048; 0,190]
	p-Wert		0,79	0,66
Ergänzende Auswertung[c]	LSM	-0,010	-0,099	0,054
	[95 % KI]	[-0,206; 0,186]	[-0,271; 0,073]	[-0,142; 0,250]
	LSMD		-0,089	0,064
	[95 % KI]		[-0,269; 0,092]	[-0,111; 0,239]
	p-Wert		0,33	0,47

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Tag 1 bis Tag 84) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; stetige Einflussvariable: Baseline Score; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer Kovarianzmatrix (*compound symmetry*) modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die Auswertung für die Veränderung im Empfinden einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase für die primäre Analyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.7 Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Eine subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms erfolgte anhand von zwei Fragestellungen, die wöchentlich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben wurden. Die Einträge erfolgten wöchentlich über den gesamten Studienzeitraum (Screening/Run-In-Phase, doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase). Das Tagebuch wurde so konzipiert, dass es den Patienten aufforderte, die erforderlichen Fragen zu beantworten bzw. Einträge zu tätigen. Gemäß SAP musste für die Teilnahme an der Studie mindestens eine 75 %ige Compliance in der Run-In-Phase vorliegen. Die folgenden zwei Fragestellungen wurden erhoben: 1) <u>Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms</u> Der Patient sollte im ersten Schritt die Frage beantworten: „Hatten Sie in den letzten sieben Tagen eine angemessene Linderung der Darmbeschwerden des Karzinoid-Syndroms wie Diarrhö, zwingender Stuhldrang, abdominelle Schmerzen oder Beschwerden?“ (“*In the past 7 days have you had adequate relief of carcinoid syndrome bowel complaints such as diarrhea, urgent need to have a bowel movement, abdominal pain or discomfort?”*). Patienten hatten die Möglichkeit mit „ja“ (Responder) oder „nein“ (kein Responder) zu antworten. Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Anteil der Wochen mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms. Berechnet wurde diese Auswertung für jeden Patienten mit der Anzahl der Wochen, in denen der Patient eine angemessene Linderung berichtete, geteilt durch die Anzahl der Wochen während der doppelblinden Studienphase. • Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu jeder Studienwoche. 2) <u>Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms</u> Im zweiten Schritt wurde die subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms anhand einer 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS) erhoben. Dabei sollte der Patient die Schwere der Gesamtheit der Symptome des Karzinoid-Syndroms über die letzten sieben Tage auf einer Skala von 0 bis 10 bewerten, wobei 0 = keine Symptome und 10 = stärkste vorstellbare Symptome gilt („*Rate the severity of your overall carcinoid symptoms over the past 7 days on a scale from 0-10, where 0 = no symptoms and 10 = worst symptoms ever*.“). Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase und zu jeder Studienwoche. Da Baseline-Werte fälschlicherweise nicht erhoben wurden, wurden die NRS-Scores anhand der berichteten Einträge (berichteten Scores und nicht berichtete Scores minus Baseline) für jede Studienwoche bzw. gemittelt über die doppelblinde Studienphase betrachtet. Der NRS-Score gemittelt über die doppelblinde Studienphase wurde definiert als die Gesamtsumme der eingetragenen (nicht-fehlenden) wöchentlichen Scores, die während der doppelblinden Studienphase erhoben wurden, geteilt durch die Anzahl der Wochen mit eingetragenen (nicht-

	fehlenden) Scores während der doppelblinden Studienphase. • Veränderungen in der subjektiven globalen Einschätzung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf der NRS im Vergleich zu Baseline über die doppelblinde Studienphase und zu jeder Studienwoche. Da Baseline-Werte für diesen Endpunkt fehlten und Tag 6 die ersten post-Baseline-Werte liefert, wurde die Veränderung zu Tag 6 und nicht zu Baseline betrachtet. In der Auswertung wurden dabei lediglich Patienten, die auf die erste Frage (Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms) am Tag 6 der Studie mit „nein“ geantwortet haben, berücksichtigt. Berechnet wurde anschließend die Gesamtsumme der Differenz zwischen den eingetragenen (nicht-fehlenden) wöchentlichen Scores der doppelblinden Studienphase und den Daten zu Tag 6 geteilt durch die Anzahl der Wochen (nach Woche 6) mit eingetragenen (nicht fehlenden) Scores während der doppelblinden Studienphase. • Zeit bis zu einer 3-Punkte-Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen andauerte. Diese Auswertung wurde für Patienten durchgeführt, die nach dem genannten Zeitpunkt noch mindestens Daten aus vier darauffolgenden Wochen aufwiesen. Weiterhin wurde die Analyse nur für Patienten, die auf die erste Frage (Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms) am Tag 6 der Studie mit „nein“ geantwortet haben, durchgeführt. Für Patienten, die keine 3 Punkte-Reduktion im Vergleich zu Tag 6 in der wöchentlichen Erhebung der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms für mindestens 50 % der noch darauffolgenden Wochen zeigten, wurde die Zeit zum Zeitpunkt der letzten validen Daten (3-Punkte-Reduktion), zensiert. Fehlende Werte: Für wöchentlich ausgewertete Analysen wurde, sofern die wöchentlichen Daten im Tagebuch zu mindestens 80 % vollständig waren, der Mittelwert der vorhandenen Daten herangezogen. Wenn weniger als 80 % der Daten für eine Woche vorlagen, wurde der Wert für die entsprechende Woche als fehlend eingetragen. Für Analysen, die die Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase betrachten, wurde, falls im Tagebuch eines Patienten mehr als sechs Wochen mit fehlenden Daten aufwies, die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt. Eine Woche mit fehlenden Daten lag vor, wenn zu ≥ vier Tagen Einträge im Tagebuch fehlten. Andernfalls wurden die beobachteten Werte für die Berechnung verwendet und in Relation zu der Anzahl der Tage mit eingetragenen Werten gesetzt. In der offenen Extensionsphase wurde subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms ebenfalls mittels des elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden jedoch im Studienbericht beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung des Endpunktes „subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR mit folgender Ausnahme: Die Definition der dritten Auswertung zu der 2. Frage (Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms) wich von der Definition in TELESTAR ab. In TELECAST lautete diese Auswertung: • Zeit (in Wochen) bis zu einer ≥ 30 %igen Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen andauerte. Die Auswertung erfolgte analog zu TELESTAR.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR[1]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELESTAR[2]	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
TELECAST[1]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST[2]	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

[1] Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms
[2] Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Für die erste Frage (Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms) liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Für die zweite Frage des vorliegenden Endpunktes (Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms) wurde fälschlicherweise Baseline nicht erhoben, so dass in der Auswertung die Veränderung zu Tag 6 (dem ersten Post-Baseline-Wert) betrachtet wurde. Da dies jedoch für alle Studienarme gilt, wird von keiner bedeutsamen Verzerrung ausgegangen. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.7.1 Ergebnisse TELESTAR

1) Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Anteil der Wochen mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anteil der Wochen in der DBT	n	45	45	45
	MW (SD)	0,263 (0,3274)	0,338 (0,3964)	0,385 (0,3754)
	Median (Min; Max)	0,100 (0,00; 1,00)	0,091 (0,00; 1,00)	0,250 (0,00; 1,00)
	MWD (T-P)		0,075	0,122
	[95 % KI]		[-0,077; 0,227]	[-0,026; 0,269]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,083
	[95 % KI]		[0,000; 0,091]	[0,000; 0,182]
	p-Wert		0,58	0,09
Ergänzende Auswertung [c]	Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung	0,271	0,347	0,397
	[95 % KI]	[0,231; 0,315]	[0,304; 0,393]	[0,350; 0,446]
	Odds Ratio		1,433	1,774
	[95 % KI]		[1,083; 1,896]	[1,339; 2,351]
	p-Wert		0,012	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLMM: generalisiertes lineares gemischtes Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLMM basierend auf einer Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

Die Auswertung zu dem Anteil der Wochen mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Der durchschnittliche Anteil der Wochen lag im Placebo-Arm bei 0,263 und im Telotristatethyl 250 mg-Arm bei 0,338. Die primäre Analyse ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse (p>0.05).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu Woche 12“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anteil der Patienten mit Verbesserung (Woche 12)	n	35	36	37
	Responder, n (%)	9 (25,7)	13 (36,1)	11 (29,7)
	Keine Responder, n (%)	26 (74,3)	23 (63,9)	26 (70,3)
Primäre Analyse	OR [a]		1,66	1,25
	[95 % KI]		[0,59; 4,64]	[0,44; 3,56]
	p-Wert		0,33	0,67
Ergänzende Auswertung	[95 % KI] der Responder-Rate [b]	[0,10; 0,42]	[0,19; 0,53]	[0,14; 0,46]
	Behandlungsdifferenz der Responder Rate		0,10	0,04
	[95 % KI] [b]		[-0,14; 0,35]	[-0,19; 0,27]
	p-Wert [c]		0,49	0,91

KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*); OR: Odds Ratio, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Logistische Regression (Responder: abhängige Variable, Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte).

b: Die Berechnungen der 95 % KI basierten auf einer Normal-Approximation mit Stetigkeitskorrektur.

c: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur.

Die Auswertung zu dem Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu Woche 12 erfolgte in der ITT-Population. Der Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung (Responder) lag zu Baseline bei 22,7 % (10/44) im Placebo-Arm und bei 15,6 % (7/45) im Telotristatethyl 250 mg-Arm.

2) Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Bewertung über die gesamte DBT	n	44	44	44
	MW (SD)	4,105 (1,9417)	3,929 (2,0082)	4,220 (1,2646)
	Median (Min; Max)	4,144 (0,50; 9,17)	3,917 (0,83; 9,00)	4,191 (1,27; 7,09)
	MWD (T-P)		-0,176	0,115
	[95 % KI]		[-1,013; 0,661]	[-0,579; 0,810]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,289	0,133
	[95 % KI]		[-1,167; 0,636]	[-0,636; 0,848]
	p-Wert		0,50	0,85
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	3,946	3,793	4,026
	[95 % KI]	[3,381; 4,512]	[3,238; 4,345]	[3,461; 4,590]
	LSMD		-0,155	0,079
	[95 % KI]		[-0,903; 0,596]	[-0,675; 0,834]
	p-Wert		0,69	0,84

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: wöchentliche Bewertung, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; stetige Einflussvariable: Baseline Score; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

d: Baseline-Werte lagen nicht vor.

Die Auswertung der subjektiven globalen Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms (11-stufige NRS) in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten durchschnittlich in der doppelblinden Studienphase sowohl für die primäre Analyse als auch für die ergänzende Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (p>0,05). Dies galt auch für die wöchentliche Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase und im Vergleich zu Tag 6 für Patienten, die am Tag 6 mit „nein“ geantwortet haben“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anzahl der Patienten, die an Tag 6 mit „nein“ geantwortet haben	n	30	31	27
Veränderung zu Tag 6 gemittelt über die DBT	n	29	30	24
	MW (SD)	-0,591 (1,5378)	-0,724 (1,0263)	-1,419 (2,1862)
	Median (Min; Max)	-0,364 (-4,09; 3,09)	-0,693 (-2,80; 1,18)	-1,409 (-6,40; 3,18)
	MWD (T-P)		-0,132	-0,827
	[95 % KI]		[-0,812; 0,547]	[-1,857; 0,202]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,182	-0,900
	[95 % KI]		[-0,900; 0,536]	[-1,768; 0,172]
	p-Wert		0,35	0,16
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	-0,861	-0,843	-1,441
	[95 % KI]	[-1,402; -0,321]	[-1,380; -0,306]	[-2,039; -0,843]
	LSMD		0,018	-0,580
	[95 % KI]		[-0,711; 0,747]	[-1,359; 0,199]
	p-Wert		0,96	0,14

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Tag 6, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Tabelle 4-67 zeigt die Ergebnisse für Patienten, die die Frage nach der subjektiven globalen Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms (11-stufige NRS) mit „nein“ beantwortet haben (Placebo: n=30, Telotristatethyl 250 mg: n=31). Betrachtet wurde die durchschnittliche Veränderung über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase der Studie TELESTAR im Vergleich zu Tag 6. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten sowohl für die primäre Analyse als auch für die ergänzende Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (p>0,05). Dies galt auch für die wöchentliche Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 3 Punkte-Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte im Vergleich zu Tag 6 für Patienten, die am Tag 6 die Frage zu der angemessenen Linderung mit „nein“ beantwortet haben“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Statistik	**Placebo N=45**	**Telotristatethyl 250 mg N=45**	**Telotristatethyl 500 mg N=45**
Anzahl der Patienten, die an Tag 6 mit „nein“ geantwortet haben	30	31	27
Anzahl der Patienten mit Event	5	4	7
Zensierte Patienten	25	27	20
25. Perzentil [95 % KI][a]	-	-	6.00 (-)
50. Perzentil [95 % KI][a]	-	-	-
75. Perzentil [95 % KI][a]	-	-	-
Hazard Ratio (T/P) [b]		0,71	1,63
[95 % KI] [b]		[0,18; 2,68]	[0,52; 5,51]
p-Wert [c]		0,66	0,40

T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Kaplan-Meier-Schätzungen

b: Cox Proportional Hazard Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte

c: Log-Rank Test

Zusätzlich wurde eine Auswertung für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 3 Punkte-Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte, betrachtet (Tabelle 4-68 und Abbildung 4-17). Diese Auswertung erfolgte für die Patienten, die am Tag 6 die Frage zu der angemessenen Linderung mit „nein“ beantwortet haben. Unter diesen Patienten gab nur sehr wenige Patienten mit Event (Placebo: 5/30 (16,7 %) und Telotristatethyl 250 mg: 4/31 (12,9 %)). Die Ereigniszeitanalyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

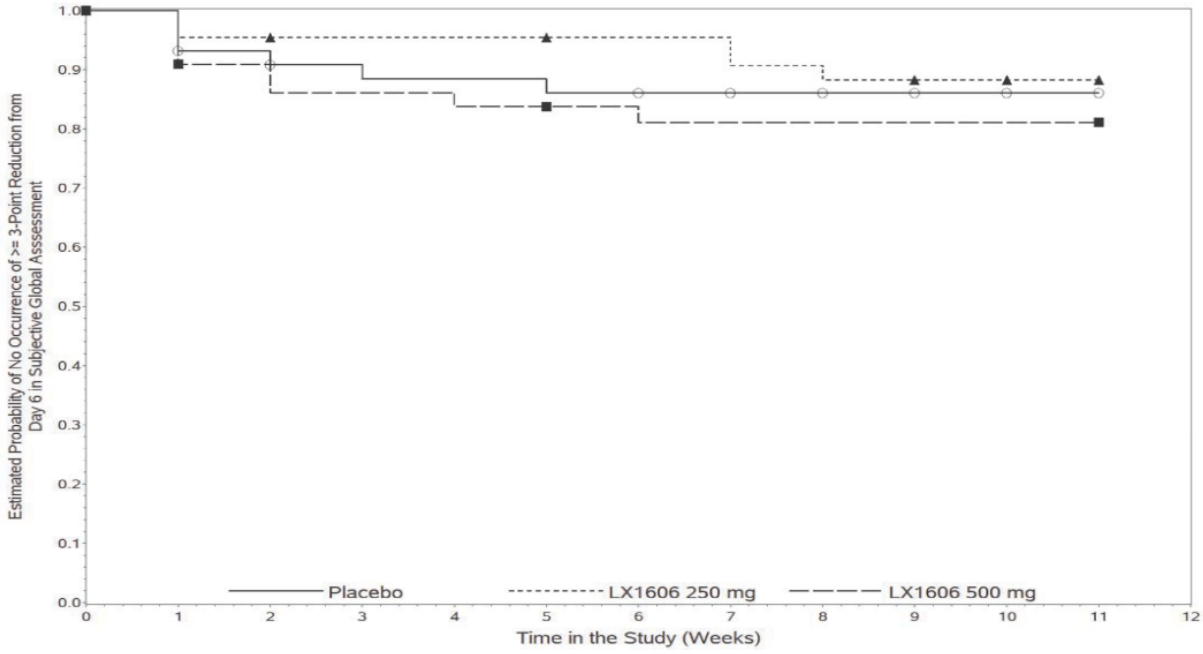

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit (in Wochen) bis zum ersten Auftreten einer ≥ 3 Punkte-Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte im Vergleich zu Tag 6 für Patienten, die am Tag 6 die Frage zu der angemessenen Linderung mit „nein“ beantwortet haben (TELESTAR, ITT-Population)

Zusatzauswertung für Patienten für den Endpunkt „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ zeigte sich bei der Betrachtung der Veränderung von Baseline zu Woche 12 für dauerhafte Responder eine deutlichere Verbesserung in der subjektiven globalen Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten (Tabelle 4-69 und Abbildung 4-18). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-69: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm

	Statistik	Dauerhafte Responder N=29	Keine dauerhaften Responder N=61
Durchschnittliche subjektive globale Einschätzung zu BL	n	25	47
	MW (SD)	3,72 (1,81)	4,91 (2,21)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	21	40
	MW (SD)	-1,05 (1,57)	-0,30 (1,49)
	MWD [95% KI]	-0,75 [-1,58; 0,09]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

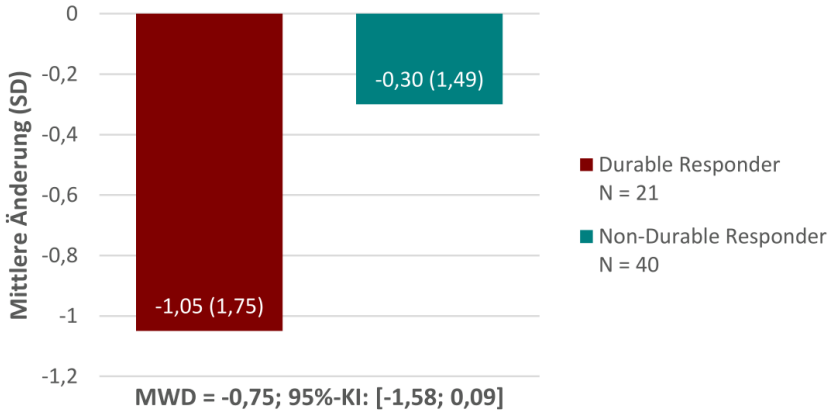

Abbildung 4-18: Veränderung der subjektiven Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR)

4.3.1.3.1.7.2 Ergebnisse TELECAST

1) Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Anteil der Wochen mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anteil der Wochen in der DBT	n	26	25	25
	MW (SD)	0,596 (0,3947)	0,633 (0,3437)	0,486 (0,4365)
	Median (Min; Max)	0,633 (0,00; 1,00)	0,667 (0,00; 1,00)	0,500 (0,00; 1,00)
	MWD (T-P)		0,037	-0,111
	[95 % KI]		[-0,172; 0,245]	[-0,345; 0,123]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	-0,083
	[95 % KI]		[-0,167; 0,250]	[-0,286; 0,015]
	p-Wert		0,52	0,34
Ergänzende Auswertung[c]	Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung	0,571	0,644	0,480
	[95 % KI]	[0,477; 0,661]	[0,654; 0,717]	[0,387; 0,576]
	Odds Ratio		1,358	0,694
	[95 % KI]		[0,944; 1,953]	[0,492; 0,980]
	p-Wert		0,10	0,038

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLMM: generalisiertes lineares gemischtes Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: GLMM basierend auf einer Binomialverteilung. Feste Effekte: Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

Die Auswertung zum Anteil der Wochen mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Der durchschnittliche Anteil der Wochen lag im Placebo-Arm bei 0,596 und im Telotristatethyl 250 mg-Arm bei 0,633. Die primäre Analyse und ergänzende Auswertung ergaben jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse (p>0.05).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu Woche 12“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anteil der Patienten mit Verbesserung (Woche 12)	n	19	17	17
	Responder, n (%)	12 (63,2)	10 (58,8)	7 (41,2)
	Keine Responder, n (%)	7 (36,8)	7 (41,2)	10 (58,8)
Primäre Analyse	OR [a]		0,77	0,42
	[95 % KI]		[0,20; 3,05]	[0,11; 1,63]
	p-Wert		0,71	0,21
Ergänzende Auswertung	[95 % KI] der Responder-Rate [b]	[0,39; 0,87]	[0,32; 0,85]	[0,15; 0,68]
	Behandlungsdifferenz der Responder Rate		-0,04	-0,22
	[95 % KI] [b]		[-0,42; 0,33]	[-0,59; 0,15]
	p-Wert [c]		>0,99	0,32

KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*); OR: Odds Ratio, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Logistische Regression (Responder: abhängige Variable, Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte).

b: Die Berechnungen der 95 % KI basierten auf einer Normal-Approximation mit Stetigkeitskorrektur.

c: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur.

Die Auswertung zu dem Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu Woche 12 erfolgte in der ITT-Population. Der Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung (Responder) lag zu Baseline bei 50 % (13/26) im Placebo-Arm und bei 44 % (11/25) im Telotristatethyl 250 mg-Arm. Zu Woche 12 lag kein statistisch signifikantes Ergebnis für Telotristatethyl 250 mg vor.

2) Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Bewertung über die gesamte DBT	n	26	25	25
	MW (SD)	3,086 (1,9757)	2,572 (1,4645)	3,286 (1,9026)
	Median (Min; Max)	2,923 (0,09; 6,85)	2,333 (0,08; 4,62)	3,455 (0,17; 7,58)
	MWD (T-P)		-0,514	0,199
	[95 % KI]		[-1,496; 0,468]	[-0,893; 1,292]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-0,551	0,250
	[95 % KI]		[-1,417; 0,818]	[-0,894; 1,336]
	p-Wert		0,52	0,73
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	2,971	2,623	3,260
	[95 % KI]	[1,825; 4,117]	[1,614; 3,631]	[2,100; 4,420]
	LSMD		-0,348	0,289
	[95 % KI]		[-1,391; 0,694]	[-0,727; 1,306]
	p-Wert		0,51	0,57

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: wöchentliche Bewertung, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

d: Baseline-Werte lagen nicht vor.

Die Auswertung der subjektiven globalen Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms (11-stufige NRS) in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten durchschnittlich in der doppelblinden Studienphase sowohl für die primäre Analyse als auch für die ergänzende Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (p>0,05). Dies galt auch für die wöchentliche Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Tag 6 für Patienten, die am Tag 6 mit „nein“ geantwortet haben“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anzahl der Patienten, die an Tag 6 mit „nein“ geantwortet haben	n	8	9	14
Veränderung zu Tag 6 gemittelt über die DBT	n	8	9	14
	MW (SD)	-0,403 (1,7313)	-0,377 (1,8978)	-0,282 (1,8139)
	Median (Min; Max)	-0,159 (-3,91; 2,00)	-0,455 (-3,55; 2,56)	-0,409 (-3,33; 2,82)
	MWD (T-P)		0,027	0,122
	[95 % KI]		[-1,860; 1,914]	[-1,529; 1,772]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,023	0,000
	[95 % KI]		[-2,182; 1,992]	[-1,485; 1,727]
	p-Wert		0,33	0,96
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	-0,660	-0,926	-0,484
	[95 % KI]	[-2,134; 0,814]	[-2,201; 0,348]	[-1,798; 0,831]
	LSMD		-0,267	0,176
	[95 % KI]		[-1,776; 1,243]	[-1,128; 1,481]
	p-Wert		0,72	0,78

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Tag 6, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer Kovarianzmatrix (*compound symmetry*) modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Tabelle 4-73 zeigt die Ergebnisse für Patienten, die die Frage nach der subjektiven globalen Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms (11-stufige NRS) mit „nein“ beantwortet haben (Placebo: n=8, Telotristatethyl 250 mg: n=9). Betrachtet wurde die durchschnittliche Veränderung über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase der Studie TELECAST im Vergleich zu Tag 6. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten sowohl für die primäre Analyse als auch für die ergänzende Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (p>0,05). Dies galt auch für die wöchentliche Betrachtung der Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte für Patienten, die zu Tag 6 die Frage zu der Linderung mit „nein“ beantwortet haben“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Statistik	**Placebo N=26**	**Telotristatethyl 250 mg N=25**	**Telotristatethyl 500 mg N=25**
Anzahl der Patienten, die an Tag 6 mit „nein“ geantwortet haben	8	9	14
Anzahl der Patienten mit Event	2	4	5
Zensierte Patienten	6	5	9
25. Perzentil [95 % KI][a]	-	2,00 (-)	3,00 (-)
50. Perzentil [95 % KI] [a]	-	-	-
75. Perzentil [95 % KI] [a]	-	-	-
Hazard Ratio (T/P)[b]		1,36	1,36
[95 % KI] [b]		[0,21; 10,90]	[0,29; 9,52]
p-Wert [c]		0,98	0,68

T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Kaplan-Meier-Schätzungen

b: Cox Proportional Hazard Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung als feste Effekte

c: Log-Rank Test

Zusätzlich wurde eine Auswertung für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung zu der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte, betrachtet (Tabelle 4-74 und Abbildung 4-19). Diese Auswertung erfolgte für die Patienten, die am Tag 6 die Frage zu der angemessenen Linderung mit „nein“ beantwortet haben. Unter diesen Patienten gab nur sehr wenige Patienten mit einem Event (Placebo: 2/8 (25 %) und Telotristatethyl 250 mg: 4/9 (44 %)). Die Ereigniszeitanalyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

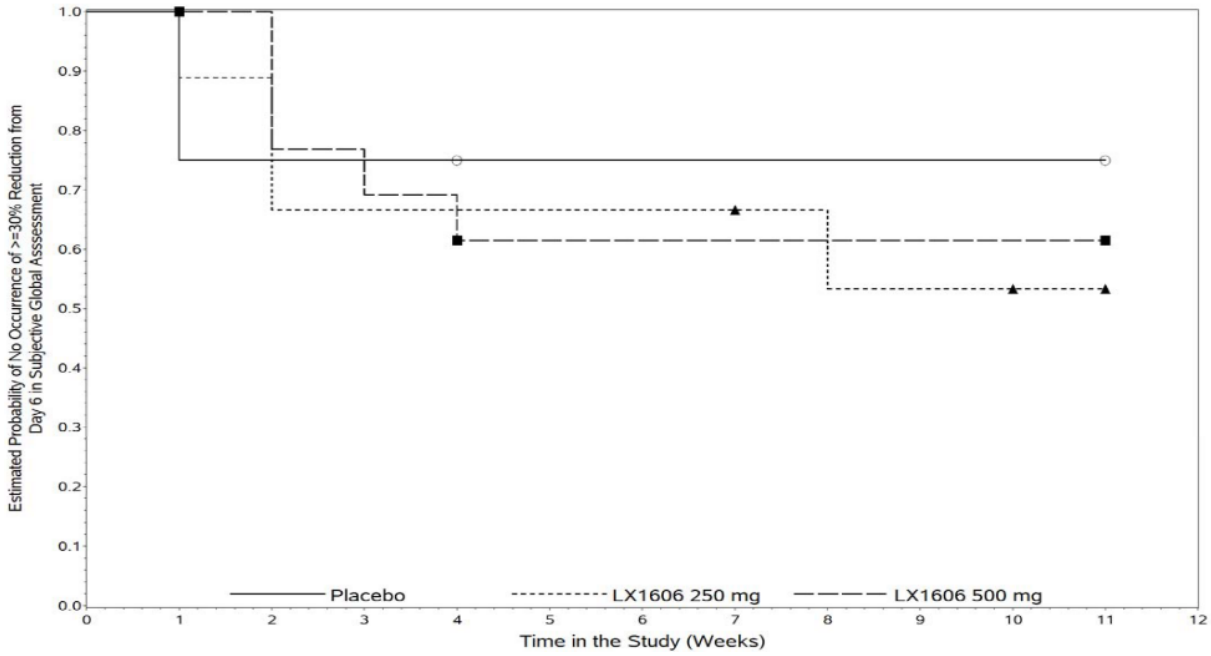

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit (in Wochen) bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Reduktion in der wöchentlichen subjektiven globalen Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen im Vergleich zu Tag 6 während der doppelblinden Studienphase für Patienten, die zu Tag 6 die Frage zu der Linderung mit „nein“ beantwortet haben (TELECAST, ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der

Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.8 5-HIES (Urin) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von „5-HIES (Urin)“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Zur Erhebung des Endpunktes 5-HIES wird der 24-Stunden-Sammelurin gesammelt und die 5-HIES-Konzentration bestimmt. Die Erhebung erfolgte in der doppelblinden Studienphase und in der Extensionsphase zu den folgenden Zeitpunkten: Baseline (Screening Visit), Woche 6, Woche 12, Woche 24 und Woche 48. Neben der 5-HIES Konzentration wurde auch das Urinvolumen dokumentiert sowie die Kreatinin-Clearance zur Überprüfung, ob eine ausreichende Urin-Menge gesammelt wurde, um die 5-HIES-Konzentration zu bestimmen. Die Bestimmung der 5-HIES-Konzentraion erfolgte in einem zentralen bioanalytischen Labor. Dieses Labor stellte zusätzlich ein Dokument/Studienhandbuch mit näheren Informationen zur Sammlung des Urins und weiteren Verarbeitungsinformationen/ Informationen zum Handling zur Verfügung. Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) gemittelt über die doppelblinde Studienphase und zu Studienwoche 6 im Vergleich zu Baseline Fehlende Werte: Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde ein MMRM gewählt (robust bei fehlenden Werten). In der offenen Extensionsphase wurde 5-HIES (Urin) ebenfalls erhoben. Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden jedoch im Studienbericht beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung des Endpunktes „5-HIES (Urin)“ entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR. Lediglich die Auswertungen zu diesem Endpunkt wichen geringfügig ab. In TELECAST wurden folgende Auswertungen betrachtet: • Prozentuale Veränderung im 5-HIES (Urin) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline (primäre Endpunkt der Studie) und prozentuale Veränderung im 5-HIES (Urin) zu Studienwoche 6 und gemittelt über die doppelblinde Studienphase • Veränderung der 5-HIES (Urin) gemittelt über die doppelblinde Studienphase und zu jeder Studienwoche

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „5-HIES (Urin)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „5-HIES (Urin)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.8.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
BL	n	44	42	44
	MW (SD)	80,968 (161,0143)	92,645 (114,8958)	89,502 (144,4695)
	Median (Min; Max)	26,100 (0,00; 786,20)	67,000 (2,20; 637,80)	28,250 (0,00; 608,00)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	40	38
	MW (SD)	-5,110 (143,3327)	-40,579 (79,8327)	-53,724 (78,9744)
	Median (Min; Max)	-0,100 (-744,60; 362,50)	-22,850 (-484,90; 34,20)	-16,450 (-295,25; 8,00)
	MWD (T-P)		-35,468	-48,613
	[95 % KI]		[-87,276; 16,339]	[-101,345; 4,119]
	H` g		-0,305	-0,416
	[95 % KI][a]		[-0,751; 0,142]	[-0,870; 0,039]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-27,000	-24,625
	[95 % KI]		[-45,000; -12,250]	[-51,450; -13,20]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	7,764	-34,748	-48,250
	[95 % KI]	[-24,434; 39,962]	[-66,723; -2,773]	[-81,078; -15,423]
	LSMD		-42,512	-56,014
	[95 % KI]		[-84,957; -0,066]	[-99,038; -12,990]
	p-Wert		0,050	0,011

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Woche 6 und Woche 12) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer Kovarianzmatrix (*compound symmetry*) modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die Auswertung der Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die Telotristatethyl 250 mg erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase (Woche 6 und Woche 12) für die primäre und ergänzende Auswertung eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo (primäre Analyse: HLE [95 % KI] p-Wert: -27,000 [-45,000; 12,250] <0,001).

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu „Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
BL	n	44	42	44
	MW (SD)	80,968 (161,0143)	92,645 (114,8958)	89,502 (144,4695)
	Median (Min; Max)	26,100 (0,00; 786,20)	67,000 (2,20; 637,80)	28,250 (0,00; 608,00)
Woche 12	n	30	34	32
	MW (SD)	49,580 (64,2505)	51,303 (70,0725)	37,647 (68,2696)
	Median (Min; Max)	20,500 (0,00; 310,00)	21,500 (0,00; 256,50)	13,150 (0,80; 307,00)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	30	32	31
	MW (SD)	11,350 (35,0346)	-40,134 (84,7663)	-57,519 (82,3273)
	Median (Min; Max)	1,550 (-35,80; 155,00)	-21,650 (-458,60; 77,20)	-19,000 (-301,00; 3,50)
	MWD (T-P)		-51,484	-68,869
	[95 % KI]		[-84,840; -18,128]	[-101,481; -36,257]
	H` g		-0,775	-1,068
	[95 % KI][a]		[-1,291; 0,258]	[-1,605; -0,532]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-30,100	-33,100
	[97,5 % KI]		[-55,800; -9,200]	[-64,000; -14,800]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	3,243	-34,106	-46,038
	[95 % KI]	[-24,845; 31,331]	[-61,841; -6,372]	[-74,415; -17,662]
	LSMD		-37,350	-49,281
	[97,5 % KI]		[-78,405; 3,706]	[-90,754; -7,809]
	p-Wert		0,041	0,008

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Woche 6 und Woche 12) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die primäre und ergänzende Auswertung der Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) zu Woche 6 und Woche 12 zeigten ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo (Woche 6: HLE [95 % KI] p-Wert: -22,400 [-40,000; -6,800] <0,001 [6], Woche 12: HLE [97,5 % KI] p-Wert: -30,100 [-55,800; -9,200] <0,001).

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu „Prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Prozentuale Veränderung zu BL in Woche 12	n	29	32	30
	MW (SD)	27,684 (91,3739)	-42,313 (41,9614)	-61,267 (25,2767)
	Median (Min; Max)	4,762 (-100,00; 400,00)	-53,646 (-96,12; 133,33)	-67,906 (-95,12; 5,71)
	MWD (T-P)		-69,997	-88,951
	[95 % KI]		[-105,863; -34,131]	[-123,645; -54,257]
	H` g		-0,988	-1,319
	[95 % KI][a]		[-1,521; -0,456]	[-1,882; -0,756]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-55,082	-70,427
	[95 % KI]		[-71,820; -40,000]	[-87,115; -54,412]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	24,736	-43,243	-59,013
	[95 % KI]	[0,863; 48,609]	[-65,753; -20,732]	[-82,465; -35,561]
	LSMD		-67,979	-83,749
	[95 % KI]		[-97,026; -38,932]	[-113,299; -54,199]
	p-Wert		<0,001	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Woche 6 und Woche 12) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Zusätzlich wurde die prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) zu Woche 6 und Woche 12 betrachtet. Die primäre und ergänzende Auswertungen zu beiden Erhebungszeitpunkten zeigten ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo (Woche 6: HLE [95 % KI] p-Wert: -45,378 [-67,895; -25,778] <0,001 [6], Woche 12: HLE [95 % KI] p-Wert: -55,082 [-71,820; -40,000] <0,001). Die Ergebnisse für Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhielten, waren zudem klinisch relevant (H`g [95 % KI]: -0,988 [-1,521; -0,456]).

Die prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) pro Patient wird zusätzlich für Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhalten haben, in Abbildung 4-20 graphisch dargestellt.

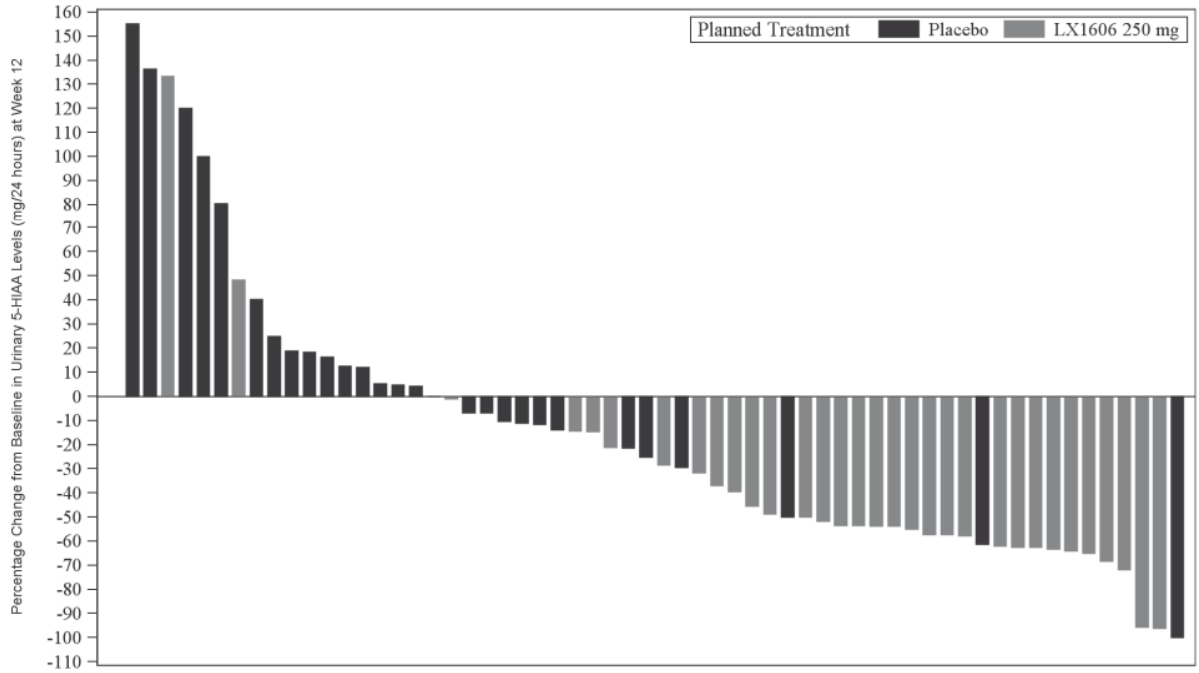

Abbildung 4-20: Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 12 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) pro Patient (TELESTAR, ITT-Population)

Zusatzauswertung für den Endpunkt „5-HIES (Urin)" für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „5-HIES (Urin)" zeigte sich für dauerhafte Responder in Woche 12 eine statistisch signifikante Reduktion im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response aufwiesen. Während dauerhafte Responder eine durchschnittliche Abnahme von -42,68 mg/24 Stunden zeigten, wiesen Patienten, die keine dauerhafte Response hatten, eine minimale Erhöhung der 5-HIES (Urin)-Werte auf (Tabelle 4-80 und Abbildung 4-21).

Tabelle 4-80: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „5-HIES (Urin)“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (mg/24 Stunden)

	Statistik	**Dauerhafte Responder N=29**	**Keine dauerhaften Responder N=61**
5-HIES (Urin) zu BL	n	25	44
	MW (SD)	83,95 (135,44)	63,38 (96,67)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	38
	MW (SD)	-42,68 (93,46)	2,02 (43,04)
	MWD [95% KI]	-44,88 [-79,13; -10,64]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

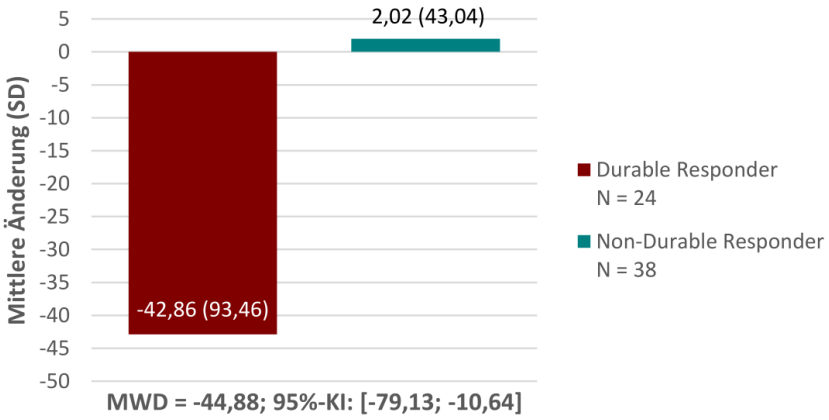

Abbildung 4-21: Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR)

4.3.1.3.1.8.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL	n	26	25	25
	MW (SD)	81,992 (113,6093)	86,300 (73,5078)	66,048 (88,9429)
	Median (Min; Max)	31,100 (3,20; 439,30)	84,000 (2,30; 279,40)	40,000 (0,40; 332,30)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	22	24
	MW (SD)	7,440 (65,7688)	-25,595 (99,7931)	-52,944 (78,2449)
	Median (Min; Max)	2,225 (-247,70; 113,00)	-25,625 (-149,85; 370,15)	-34,650 (-316,70; 2,50)
	MWD (T-P)		-33,035	-60,383
	[95 % KI]		[-82,855; 16,785]	[-102,381; 18,385]
	H` g		-0,388	-0,822
	[95 % KI][a]		[-0,972; 0,196]	[-1,411; -0,233]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-33,275	-39,375
	[95 % KI]		[-82,750; -12,750]	[-72,350; -19,400]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	-10,707	-34,439	-70,759
	[95 % KI]	[-59,894; 38,480]	[-78,256; 9,378]	[-120,693; -20,825]
	LSMD		-23,732	-60,052
	[95 % KI]		[-73,711; 26,247]	[-107,577; -12,528]
	p-Wert		0,35	0,014

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Woche 6 und Woche 12) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die Auswertung der Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhielten, zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase (Woche 6 und Woche 12) für die primäre und ergänzende Auswertung eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: -33,275 [-82,750; -12,750] <0,001).

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu „Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL	n	26	25	25
	MW (SD)	81,992 (113,6093)	86,300 (73,5078)	66,048 (88,9429)
	Median (Min; Max)	31,100 (3,20; 439,30)	84,00 (2,30; 279,40)	40,000 (0,40; 332,30)
Woche 12	n	22	17	19
	MW (SD)	120,368 (177,5586)	36,859 (42,4675)	11,658 (12,1866)
	Median (Min; Max)	40,100 (5,40; 762,70)	18,500 (2,30; 166,70)	7,800 (0,80; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	22	17	19
	MW (SD)	35,605 (99,5443)	-32,224 (43,3607)	-55,979 (73,5018)
	Median (Min; Max)	2,050 (-76,50; 393,70)	-18,300 (-149,10; -29,30)	-35,900 (-319,80; -0,80)
	MWD (T-P)		-67,828	-91,583
	[95 % KI]		[-120,324; -15,333]	[-147,635; -35,532]
	H` g		-0,828	-1,015
	[95 % KI][a]		[-1,487; -0,169]	[-1,667; -0,363]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-29,800	-40,600
	[95 % KI]		[-78,800; -9,200]	[-96,400; -28,700]
	p-Wert		0,003	<0,001
Ergänzende Auswertung [c]	LSM	17,420	-42,829	-71,189
	[95 % KI]	[-31,771; 66,612]	[-87,809; 2,152]	[-122,611; -19,767]
	LSMD		-60,249	-88,609
	[95 % KI]		[-111,973; -8,525]	[-137,465; -39,754]
	p-Wert		0,023	<0,001

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Woche 6 und Woche 12) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die primäre und ergänzende Auswertung der Veränderung zu Baseline in Woche 12 der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) zeigte ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion im Vergleich zu Placebo (Woche 12: HLE [95 % KI] p-Wert: -29,800 [-78,800; -9,200] 0,003, Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Prozentuale Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	22	24
	MW (SD)	48,985 (192,3210)	45,349 (450,1553)	-19,427 (168,7732)
	Median (Min; Max)	18,631 (-56,39; 933,88)	-50,215 (-99,67; 2056,39)	-68,327 (-95,31; 625,00)
	MWD (T-P)		-3,636	-68,411
	[95 % KI]		[-206,281; 199,010]	[-173,545; 36,722]
	H` g		-0,011	-0,372
	[95 % KI][a]		[-0,589; 0,568]	[-0,943; 0,199]
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-63,380	-80,873
	[95 % KI]		[-84,757; -34,512]	[-100,881; -49,685]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung[c]	LSM	39,035	50,781	-48,041
	[95 % KI]	[-130,344; 208,415]	[-103,276; 204,838]	[-219,742; 123,660]
	LSMD		11,745	-87,076
	[95 % KI]		[-170,748; 194,239]	[-261,624; 87,472]
	p-Wert		0,90	0,32

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Woche 6 und Woche 12) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Die prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) gemittelt über die doppelblinde Studienphase (Woche 6 und Woche 12) zeigte in der primären Auswertung eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo (Woche 12: HLE [95 % KI] p-Wert: -63,380 [-84,757; 34,512] <0,001). Die ergänzende Auswertung (LSMD) war statistisch nicht signifikant (p>0,05).

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu „Prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL für Patienten mit Daten zu BL und Woche 12	n	22	17	19
	MW (SD)	84,764 (117,1379)	69,082 (60,6366)	67,637 (77,5394)
	Median (Min; Max)	32,150 (3,20; 439,30)	57,600 (2,30; 196,20)	43,100 (2,80; 332,30)
Woche 12	n	22	17	19
	MW (SD)	120,368 (177,5586)	36,859 (42,4675)	11,658 (12,1866)
	Median (Min; Max)	40,100 (5,40; 762,70)	18,500 (2,30; 166,70)	7,800 (0,80; 47,50)
Prozentuale Veränderung zu BL in Woche 12	n	22	17	19
	MW (SD)	97,721 (397,0107)	-33,164 (58,4754)	-76,466 (17,3714)
	Median (Min; Max)	8,034 (-43,64; 1864,46)	-39,931 (-94,74; 162,78)	-76,147 (-98,00; -28,57)
	MWD (T-P)		-130,884	-174,186
	[95 % KI]		[-328,194; 66,425]	[-358,887; 10,515]
	H` g		-0,425	-0,586
	[95 % KI][a]		[-1,065; 0,215]	[-1,213; 0,041]
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-53,955	-89,662
	[95 % KI]		[-84,955; -25,119]	[-113,104; -63,863]
	p-Wert		<0,001	<0,001
Ergänzende Auswertung[c]	LSM	88,270	-34,051	-73,067
	[95 % KI]	[-69,895; 246,434]	[-177,757; 109,656]	[-238,605; 92,471]
	LSMD		-122,320	-161,337
	[95 % KI]		[-287,129; 42,489]	[-316,715; -5,958]
	p-Wert		0,14	0,042

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), MMRM: gemischtes Modell für Messwertwiederholungen, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

c: MMRM, abhängige Variable: Veränderung zu Baseline, feste Effekte: Behandlungsgruppe, 5-HIES (Urin)-Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Zeit (Woche 6 und Woche 12) und Behandlung-nach -Zeit-Interaktion; zufällige Effekte: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer unstrukturierten (allgemeinen) Kovarianzmatrix modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Tabelle 4-84 zeigt die prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) von Baseline zu Woche 12. Dieser Endpunkt war der primäre Endpunkt der Studie TELECAST. Die primäre Auswertung zu Woche 12 zeigte wie auch die absolute Änderung eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo (Woche 12: HLE [95 % KI] p-Wert: -53,955 [-84,955; -25,119] <0,001). Die ergänzende Auswertung (LSMD) zeigte

keine signifikanten Unterschiede (p>0,05), die wahrscheinlich auf methodische Probleme zurückzuführen sind. Es wurde beobachtet, dass es in der Placebo-Gruppe einen Ausreißer gab, der zu einer größeren Varianz führte, so dass die Annahme der Normalverteilung vermutlich nicht gegeben war. Ausreißer und eine fehlende Normalverteilung haben vermutlich einen größeren, negativen Einfluss auf das MMRM im Vergleich zu der primären Auswertung (*blocked Wilcoxon Rank-Sum-Test* stratifiziert nach Baseline 5-HIES (Urin)). Daher ist davon auszugehen, dass die ergänzende Auswertung in diesem Fall keine geeignete Methode darstellt um die primäre Auswertung zu unterstützen.

Die prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) pro Patient wird zusätzlich für Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhalten haben, in Abbildung 4-22 graphisch dargestellt.

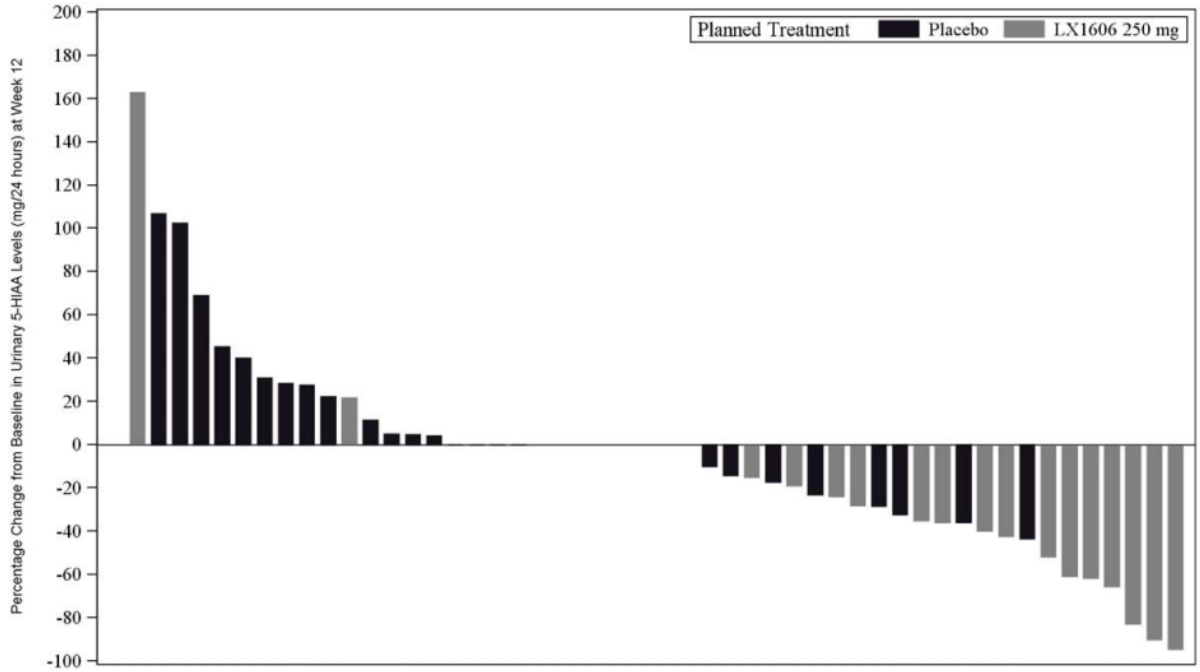

Abbildung 4-22: Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 12 5-HIES (Urin)-Werte (mg/24 Stunden) pro Patient (TELECAST, ITT-Population)

Für den in der Studie TELECAST primären Endpunkt „prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) zu Woche 12“ wurden sieben Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

1. Auswertung der Per-Protocol-Population
2. Auswertung gemäß der tatsächlich erhaltenden Studienmedikation zu Tag 1
3. Auswertung mit Imputation (Einsatz vom individuellen Baseline-Wert für fehlende Werte)

4. Auswertung ausschließlich mit Patienten, die die doppelblinde Studienphase abgeschlossen haben. Fehlende Werte zu Woche 12 wurden mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline ersetzt

5. Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation der Werte für Woche 12, sofern in den sieben Tagen vor dem Erhebungszeitpunkt zu Woche 12 eine Therapie mit *rescue short-acting* Somatostatin-Analogon eingesetzt wurde. Diese Werte wurden mit dem durchschnittlichen Wert zu Baseline ersetzt.

6. Auswertung der ITT-Patienten mit Imputation der Werte für Woche 12, sofern in den sieben Tagen vor dem Erhebungszeitpunkt zu Woche 12 eine Therapie mit *rescue short-acting* Somatostatin-Analogon eingesetzt wurde. Diese Werte wurden mit dem höchsten Wert, der für die Patienten in der doppelblinden Studienphase (einschließlich Baseline) erfasst wurde, ersetzt.

7. Auswertung der ITT-Population zusätzlich stratifiziert nach Region (für Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und MMRM).

Alle sieben Sensitivitätsanalysen zeigten in der primären Auswertung eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) und unterstützen somit die Ergebnisse des primären Endpunktes. Die Ergebnisse der ergänzenden Auswertung (LSMD mittels MMRM) waren statistisch nicht signifikant [7]. Wie auch bei der primären Auswertung gilt für die Sensitivitätsanalysen die Vermutung, dass das MMRM in diesem Fall kein geeignetes Model darstellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR und TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland) und der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer

Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. Es ergaben sich außerdem keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Als generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen QLQ-C30 der *European Organisation for Research and Treament of Cancer* (EORTC) eingesetzt. Der QLQ-C30-Fragebogen ist spezifisch für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen von Krebspatienten entwickelt und validiert. Es wurde Version 3.0 des QLQ-C30 verwendet. Dieser besteht aus insgesamt 30 Fragen in verschiedenen Domänen in Form von Multi-Item Skalen wie auch Einzelskalen: einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und sechs Einzel-Items (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet. Die Daten aller Kriterien und Domänen werden zur Auswertung über eine lineare Transformation standardisiert in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands. Der Fragebogen wurde zu folgenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt: Tag 1, Woche 6, Woche 12, Woche 24 und Woche 48 Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Veränderung der Scores gemittelt über die doppelblinde Studienphase und zu jedem Visit im Vergleich zu Baseline Fehlende Werte: Wenn die Einträge zu mehr als der Hälfte der Items in einer Skala fehlten, wurde diese Skala auf „fehlend“ gesetzt. Andernfalls wurde mit den eingetragenen (nicht-fehlenden) Werten gerechnet. In der offenen Extensionsphase wurde EORTC QLQ-C30 ebenfalls erhoben (Woche 24 und 48). Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden jedoch im Studienbericht beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.9.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Veränderung der Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Gesundheitszustand/Lebensqualität				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	39	37
	MW (SD)	-1,645 (18,3686)	1,709 (19,0873)	-2,140 (21,3506)
	Median (Min; Max)	0,000 (-58,33; 45,83)	0,000 (-29,17; 66,67)	0,000 (-66,67; 37,50)
	MWD (T-P)		3,354	-0,495
	[95 % KI]		[-5,154; 11,862]	[-9,653; 8,663]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-8,333; 8,333]	[-8,333; 8,333]
	p-Wert		0,39	0,66
Körperliche Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	40	38
	MW (SD)	-1,250 (13,5203)	-0,167 (11,1440)	-2,105 (11,7895)
	Median (Min; Max)	0,000 (-53,33; 30,00)	0,000 (-30,00; 40,00)	0,000 (-46,67; 16,67)
	MWD (T-P)		1,083	-0,855
	[95 % KI]		[-4,492; 6,654]	[-6,654; 4,943]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-3,333; 3,333]	[-3,333; 3,333]
	p-Wert		0,44	0,57
Rollenfunktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	39	38
	MW (SD)	-1,096 (17,0200)	7,692 (28,7651)	-1,096 (26,8582)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 33,33)	0,000 (-25,00; 100,00)	0,000 (-83,33; 75,00)
	MWD (T-P)		8,789	2,193
	[95 % KI]		[-1,977; 19,555]	[-8,085; 12,471]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 16,667]	[-8,333; 16,667]
	p-Wert		0,36	0,55
Emotionale Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt	n	38	39	37

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
über die DBT	MW (SD)	0,329 (13,8492)	0,677 (16,3589)	1,577 (15,5392)
	Median (Min; Max)	0,000 (-37,50; 33,33)	0,000 (-37,50; 66,67)	0,000 (-33,33; 33,33)
	MWD (T-P)		0,348	1,248
	[95 % KI]		[-6,542; 7,237]	[-5,522; 8,017]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-4,167; 4,167]	[-4,167; 8,333]
	p-Wert		0,97	0,74
Kognitive Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	39	37
	MW (SD)	0,000 (21,0462)	-2,350 (13,2382)	-0,676 (12,6348)
	Median (Min; Max)	0,000 (-50,00; 50,00)	0,000 (-41,67; 16,67)	0,000 (-33,33; 25,00)
	MWD (T-P)		-2,350	-0,676
	[95 % KI]		[-10,311; 5,610]	[-8,691; 7,340]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-8,333; 0,000]	[-8,333; 8,333]
	p-Wert		0,71	0,91
Soziale Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	39	37
	MW (SD)	0,000 (15,7400)	2,564 (23,4266)	-3,153 (20,8196)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 25,00)	0,000 (-33,33; 100,00)	0,000 (-58,33; 41,67)
	MWD (T-P)		2,564	-3,153
	[95 % KI]		[-6,521; 11,649]	[-11,632; 5,153]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-8,333; 8,333]	[-16,667; 0,000]
	p-Wert		0,90	0,30
Fatigue				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	40	38
	MW (SD)	1,023 (18,5208)	-2,361 (22,1826)	-2,924 (20,0823)
	Median (Min; Max)	0,000 (-38,89; 55,56)	0,000 (-61,11; 33,33)	0,000 (-44,44; 66,67)
	MWD (T-P)		-3,385	-3,947
	[95 % KI]		[-12,625; 5,856]	[-12,778; 4,883]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse	HLE (T-P)		0,000	-5,556

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
[b]	[95 % KI]		[-11,111; 11,111]	[-11,111; 5,556]
	p-Wert		> 0,99	0,36
Übelkeit und Erbrechen				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	39	38
	MW (SD)	-1,974 (13,4837)	-2,350 (20,3181)	-0,877 (21,0274)
	Median (Min; Max)	0,000 (-50,00; 16,67)	0,000 (-58,33; 41,67)	0,000 (-100,00; 33,33)
	MWD (T-P)		-0,377	1,096
	[95 % KI]		[-8,227; 7,473]	[-6,978; 9,171]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 8,333]	[0,000; 8,333]
	p-Wert		0,88	0,23
Schmerz				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	40	38
	MW (SD)	1,974 (19,7995)	-5,208 (28,3501)	-4,386 (29,4938)
	Median (Min; Max)	0,000 (-41,67; 50,00)	0,000 (-100,00; 41,67)	0,000 (-91,67; 66,67)
	MWD (T-P)		-7,182	-6,360
	[95 % KI]		[-18,264; 3,900]	[-17,842; 5,123]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-8,333	0,000
	[95 % KI]		[-16,667; 0,000]	[-8,333; 8,333]
	p-Wert		0,20	0,36
Dyspnoe				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	40	38
	MW (SD)	1,316 (18,7370)	-1,667 (20,9463)	-4,386 (24,4102)
	Median (Min; Max)	0,000 (-66,67; 33,33)	0,000 (-66,67; 50,00)	0,000 (-33,33; 50,00)
	MWD (T-P)		-2,982	3,070
	[95 % KI]		[-11,961; 5,997]	[-6,876; 13,017]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,39	0,66
Schlaflosigkeit				
BL	n	41	41	38
	MW (SD)	37,398 (36,6630)	29,268 (33,4955)	27,642 (29,7232)
	Median (Min; Max)	33,333 (0,00; 100,00)	33,333 (0,00; 100,00)	33,333 (0,00; 100,00)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	40	38
	MW (SD)	-7,456 (26,1944)	3,333 (18,9466)	4,386 (33,2621)
	Median (Min; Max)	0,000 (-66,67; 66,67)	0,000 (-50,00; 50,00)	0,000 (-66,67; 100,00)
	MWD (T-P)		10,789	11,842
	[95 % KI]		[0,518; 21,061]	[-1,843; 25,527]
	H` g		0,469	0,39
	[95 % KI][a]		[0,019; 0,919]	[-0,062; 0,846]
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		16,667	16,667
	[95 % KI]		[0,000; 16,667]	[0,000; 16,667]
	p-Wert		0,013	0,023
Appetitverlust				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	37	40	38
	MW (SD)	-6,757 (25,8973)	1,250 (25,7058)	-0,877 (23,2325)
	Median (Min; Max)	0,000 (-100,00; 33,33)	0,000 (-100,00; 50,00)	0,000 (-66,67; 66,67)
	MWD (T-P)		8,007	5,880
	[95 % KI]		[-3,715; 19,729]	[-5,436; 17,195]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 16,667]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,21	0,59
Obstipation				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	37	39	38
	MW (SD)	0,901 (3,8207)	2,564 (7,1925)	5,702 (15,6330)
	Median (Min; Max)	0,000 (0,00; 16,67)	0,000 (0,00; 33,33)	0,000 (0,00; 66,67)
	MWD (T-P)		1,663	4,801
	[95 % KI]		[-0,990; 4,316]	[-0,469; 10,071]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,24	0,12
Diarrhö				
BL	n	41	40	41
	MW (SD)	73,984 (25,2896)	80,833 (27,0985)	78,049 (28,4895)
	Median (Min; Max)	66,667 (0,00; 100,00)	100,00 (0,00; 100,00)	100,00 (0,00; 100,00)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	39	37
	MW (SD)	-8,333 (22,1753)	-19,231 (29,2545)	-21,622 (27,1782)
	Median (Min; Max)	0,000 (-66,67;	-16,667 (-66,67;	-16,667 (-100,00;

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
		33,33)	50,00)	16,67)
	MWD (T-P)		-10,897	-13,288
	[95 % KI]		[-22,705; 0,910]	[-24,690; -1,887]
	H` g		-0,415	-0,531
	[95 % KI][a]		[-0,866; 0,037]	[-0,992; -0,070]
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		-16,667	0,000
	[95 % KI]		[-16,667; 0,000]	[-16,667; 0,000]
	p-Wert		0,037	0,040
Finanzielle Schwierigkeiten				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	37	39	36
	MW (SD)	-1,351 (19,3961)	-5,128 (15,3677)	2,778 (18,4735)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 66,67)	0,000 (-66,67; 16,67)	0,000 (-50,00; 33,33)
	MWD (T-P)		-3,777	4,129
	[95 % KI]		[-11,754; 4,200]	[-4,715; 12,973]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 16,667]
	p-Wert		0,77	0,13

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Die Auswertung der Veränderung der Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Die Behandlungsdifferenz (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12) für die Scores zum Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten waren statistisch nicht signifikant (p>0,05).

Die Ergebnisse der Domäne Schlaflosigkeit (gemittelt über die doppelblinde Studienphase) zeigten in der primären Auswertung eine statistisch signifikante Verschlechterung für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (p<0,05). Dieser Unterschied war jedoch klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: 0,469 [0,019; 0,919]).

Die Ergebnisse der Domäne Diarrhö (gemittelt über die doppelblinde Studienphase) zeigten in der primären Auswertung eine statistisch signifikante Verbesserung bei Patienten, die mit

Telotristatethyl behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (p<0,05). Dieser Unterschied war klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: -0,415 [-0,866; 0,037]).

Zusatzauswertung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte sich mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens für Gesundheitszustand/Lebensqualität und Schmerz ein statistisch signifikanter Vorteil für die dauerhaften Responder in Woche 12 im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten (siehe Tabelle 4-88 und Abbildung 4-23).

Tabelle 4-88: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm

	Statistik	Dauerhafte Responder N=29	Keine dauerhaften Responder N=61
Gesundheitszustand/Lebensqualität			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	52,78 (20,21)	59,60 (16,19)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	45
	MW (SD)	7,29 (23,99)	-5,56 (19,05)
	MWD [95% KI]	12,85 [2,50; 23,19]	
Körperliche Funktion			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	78,06 (16,97)	83,19 (18,95)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	0,76 (13,57)	-1,88 (10,76)
	MWD [95% KI]	2,65 [-3,17; 8,47]	
Rollenfunktion			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	23	46
	MW (SD)	61,59 (31,56)	71,74 (31,20)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	23	46
	MW (SD)	6,52 (29,19)	-2,54 (24,08)
	MWD [95% KI]	9,06 [-3,89; 22,01]	
Emotionale Funktion			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	73,26 (25,65)	75,42 (22,01)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	25	45
	MW (SD)	1,74 (17,20)	-0,25 (17,43)
	MWD [95% KI]	1,98 [-6,61; 10,58]	
Kognitive Funktion			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	75,00 (21,98)	83,70 (20,03)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	45
	MW (SD)	-2,08 (22,69)	-1,85 (14,31)
	MWD [95% KI]	-0,23 [-8,97; 8,51]	
Soziale Funktion			

	Statistik	Dauerhafte Responder N=29	Keine dauerhaften Responder N=61
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	64,58 (31,97)	74,28 (24,77)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	45
	MW (SD)	7,64 (26,00)	-2,59 (20,09)
	MWD [95% KI]	10,23 [-0,81; 21,28]	
Fatigue			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	43,52 (24,94)	36,96 (24,35)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-4,17 (28,90)	-1,57 (19,69)
	MWD [95% KI]	-2,60 [-14,06; 8,86]	
Übelkeit und Erbrechen			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	20,83 (18,55)	8,33 (12,55)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	45
	MW (SD)	-4,17 (25,18)	1,11 (15,24)
	MWD [95% KI]	-5,28 [-14,81; 4,25]	
Schmerz			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	39,58 (29,82)	28,99 (26,63)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-11,11 (28,52)	4,35 (27,31)
	MWD [95% KI]	-15,46 [-29,14; -1,77]	
Dyspnoe			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	31,94 (23,01)	11,59 (21,33)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-5,56 (30,56)	2,90 (18,36)
	MWD [95% KI]	-8,45 [-19,91; 3,00]	
Schlaflosigkeit			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	27,78 (34,98)	34,78 (35,11)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	5,56 (21,23)	-5,07 (27,19)

	Statistik	Dauerhafte Responder N=29	Keine dauerhaften Responder N=61
	MWD [95% KI]	10,63 [-1,87; 23,13]	
Appetitverlust			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	19,44 (27,66)	13,77 (22,85)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-1,39 (31,82)	-1,45 (24,30)
	MWD [95% KI]	0,06 [-13,30; 13,42]	
Obstipation			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	45
	MW (SD)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	45
	MW (SD)	1,39 (6,80)	2,96 (9,59)
	MWD [95% KI]	-1,57 [-5,90; 2,75]	
Diarrhö			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	76,39 (26,88)	78,26 (26,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	45
	MW (SD)	-22,22 (34,98)	-13,33 (28,78)
	MWD [95% KI]	-8,89 [-24,27; 6,49]	
Finanzielle Schwierigkeiten			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	13,89 (19,45)	26,09 (36,46)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	45
	MW (SD)	-4,17 (14,95)	-2,96 (18,56)
	MWD [95% KI]	-1,20 [-9,83; 7,42]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

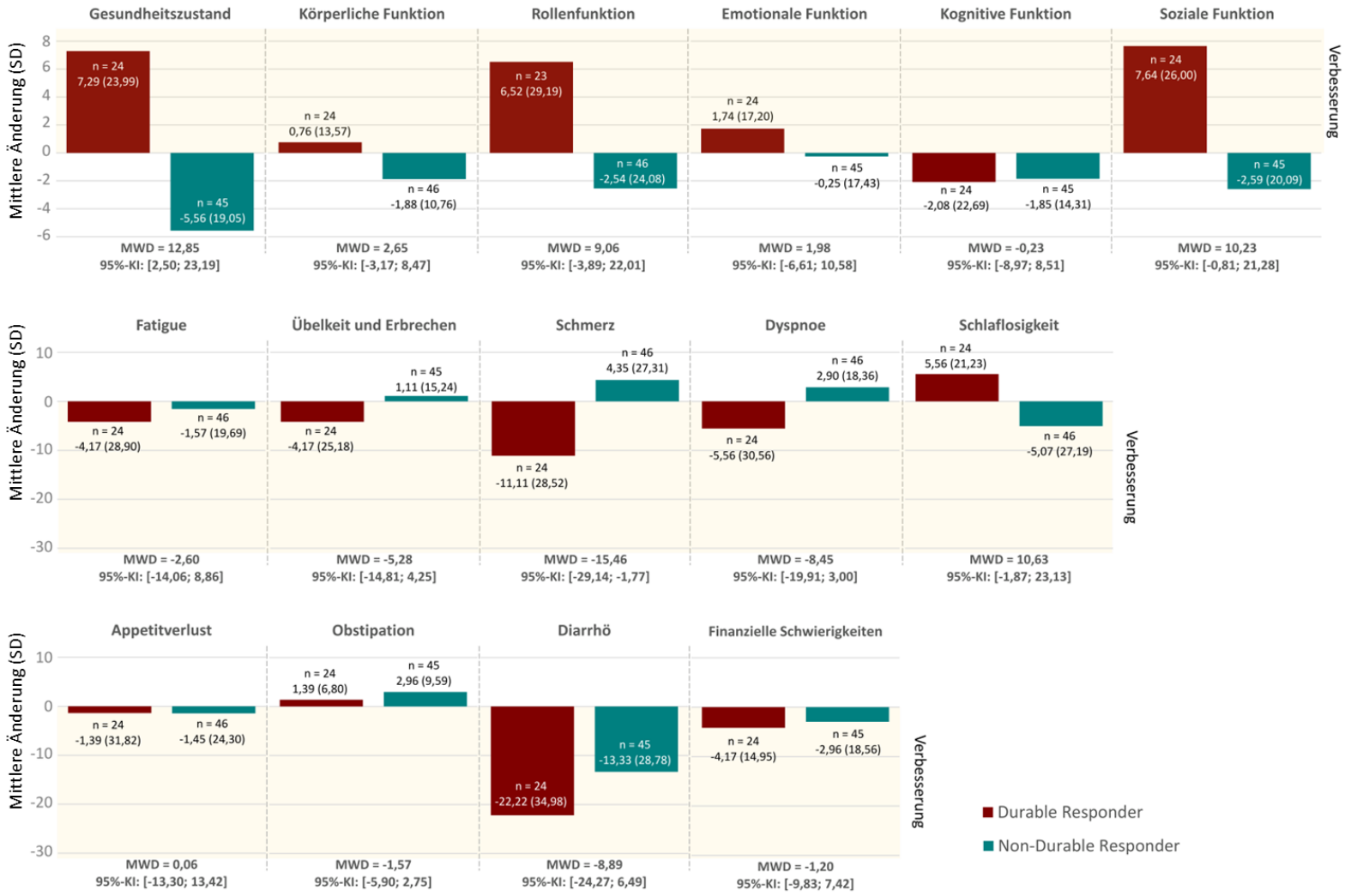

Abbildung 4-23: Veränderung der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR, ITT-Population)

4.3.1.3.1.9.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Veränderung der Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Gesundheitszustand/Lebensqualität				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	23	24	22
	MW (SD)	-5,435 (15,4598)	-4,340 (17,9101)	-6,439 (17,8048)
	Median (Min; Max)	-8,333 (-50,00; 29,17)	-4,167 (-41,67; 37,50)	-2,083 (-41,67; 33,33)
	MWD (T-P)		-1,095	-1,005
	[95 % KI]		[-8,754; 10,943]	[-11,016; 9,007]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-8,333; 8,333]	[-8,333; 8,333]
	p-Wert		0,66	0,87
Körperliche Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	0,833 (11,2611)	0,556 (7,0654)	-1,970 (9,0067)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 23,33)	0,000 (-13,33; 20,00)	0,000 (-20,00; 13,33)
	MWD (T-P)		-0,278	-2,803
	[95 % KI]		[-5,740; 5,184]	[-8,899; 3,293]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	-3,333
	[95 % KI]		[-3,333; 3,333]	[-6,667; 3,333]
	p-Wert		0,82	0,47
Rollenfunktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	2,083 (24,6044)	-1,736 (19,5015)	-2,273 (24,6915)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 50,00)	0,000 (-41,67; 66,67)	0,000 (-75,00; 41,67)
	MWD (T-P)		-3,819	-4,356
	[95 % KI]		[-16,719; 9,080]	[-19,017; 10,305]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-16,667; 0,000]	[-16,667; 8,333]
	p-Wert		0,50	0,67
Emotionale Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt	n	24	24	22

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
über die DBT	MW (SD)	0,347 (20,8484)	-4,340 (14,5109)	-1,705 (21,7709)
	Median (Min; Max)	0,000 (-50,00; 58,33)	0,000 (-50,00; 20,83)	0,000 (-50,00; 33,33)
	MWD (T-P)		-4,688	-2,052
	[95 % KI]		[-15,124; 5,749]	[-14,719; 10,615]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-8,333; 4,167]	[-8,333; 8,333]
	p-Wert		0,50	0,91
Kognitive Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-3,819 (21,700)	0,694 (9,1672)	-3,030 (13,9788)
	Median (Min; Max)	0,000 (-50,00; 41,67)	0,000 (-16,67; 16,67)	0,000 (-50,00; 25,00)
	MWD (T-P)		4,514	0,789
	[95 % KI]		[-5,165; 14,193]	[-10,170; 11,748]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 8,333]	[-8,333; 8,333]
	p-Wert		0,56	0,85
Soziale Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	1,736 (17,7168)	-0,347 (19,8848)	-3,030 (16,7745)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 50,00)	0,000 (-33,33; 50,00)	0,000 (-33,33; 25,00)
	MWD (T-P)		-2,083	-4,766
	[95 % KI]		[-13,026; 8,859]	[-15,042; 5,509]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-8,333; 0,000]	[-16,667; 0,000]
	p-Wert		0,67	0,49
Fatigue				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-0,469 (17,9398)	2,546 (18,0935)	-0,253 (13,5517)
	Median (Min; Max)	0,000 (-50,00; 55,56)	5,556 (-55,56; 27,78)	-2,778 (-22,22; 33,33)
	MWD (T-P)		3,009	0,210
	[95 % KI]		[-7,460; 13,478]	[-9,305; 9,726]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse	HLE (T-P)		5,556	0,000

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
[b]	[95 % KI]		[0,000; 11,111]	[-11,111; 5,556]
	p-Wert		0,19	0,70
Übelkeit und Erbrechen				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-1,389 (10,3287)	-1,389 (10,8977)	2,652 (12,1679)
	Median (Min; Max)	0,000 (-25,00; 16,67)	0,000 (-33,33; 16,67)	0,000 (-33,33; 16,67)
	MWD (T-P)		0,000	4,040
	[95 % KI]		[-6,169; 6,169]	[-2,648; 10,729]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 8,333]
	p-Wert		0,83	0,13
Schmerz				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-2,083 (29,1019)	6,597 (20,2609)	4,545 (17,3905)
	Median (Min; Max)	0,000 (-91,67; 66,67)	0,000 (-25,00; 50,00)	0,000 (-41,67; 41,67)
	MWD (T-P)		8,681	6,629
	[95 % KI]		[-5,889; 23,250]	[-7,784; 21,042]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-8,333; 16,667]	[-8,333; 16,667]
	p-Wert		0,52	0,48
Dyspnoe				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	0,694 (14,3112)	1,389 (20,8031)	3,030 (20,3386)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 33,33)	0,000 (-33,33; 33,33)	0,000 (-33,33; 66,67)
	MWD (T-P)		0,694	2,336
	[95 % KI]		[-9,680; 11,069]	[-8,044; 12,716]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,84	0,97
Schlaflosigkeit				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-1,389 (26,4286)	-5,556 (26,7691)	6,061 (20,9215)
	Median (Min; Max)	0,000 (-66,67; 50,00)	0,000 (-66,67; 50,00)	0,000 (-33,33; 33,33)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
	MWD (T-P)		-4,167	7,449
	[95 % KI]		[-19,623; 11,290]	[-6,803; 21,702]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-16,667; 16,667]	[0,000; 16,667]
	p-Wert		0,48	0,23
Appetitverlust				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	8,333 (20,2640)	3,472 (20,8394)	0,758 (33,1253)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 66,67)	0,000 (-33,33; 66,67)	0,000 (-33,33; 100,00)
	MWD (T-P)		-4,861	-7,576
	[95 % KI]		[-16,804; 7,082]	[-23,740; 8,588]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-16,667; 0,000]	[-33,333; 0,000]
	p-Wert		0,37	0,11
Obstipation				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-0,694 (14,3112)	6,944 (19,6077)	18,182 (19,1824
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 33,33)	0,000 (-33,33; 66,67)	16,667 (0,00; 66,67)
	MWD (T-P)		7,639	18,876
	[95 % KI]		[-2,335; 17,613]	[8,875; 28,878]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	16,667
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 33,333]
	p-Wert		0,15	<0,001
Diarrhö				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-6,944 (27,3273)	-10,417 (22,4214)	-22,727 (30,6652)
	Median (Min; Max)	0,000 (-50,00; 33,33)	-8,333 (-66,67; 33,33)	-16,667 (-100,00; 16,67)
	MWD (T-P)		-3,472	-15,783
	[95 % KI]		[-17,996; 11,052]	[-33,015; 1,449]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	-16,667
	[95 % KI]		[-16,667; 16,667]	[-33,333; 0,000]
	p-Wert		0,92	0,21
Finanzielle Schwierigkeiten				

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-4,861 (24,3163)	2,083 (15,7827)	5,303 (17,3559)
	Median (Min; Max)	0,000 (-100,00; 33,33)	0,000 (-33,33; 33,33)	0,000 (-16,67; 66,67)
	MWD (T-P)		6,944	10,164
	[95 % KI]		[-4,967; 18,856]	[-2,495; 22,823]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 16,667]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,28	0,13

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Die Auswertung der Veränderung der Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Die Behandlungsdifferenz (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12) für die Scores zum Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten waren für Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhalten haben, statistisch nicht signifikant (primäre und ergänzende Auswertungen (MMRM): p>0,05).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich

hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Als krankheitsspezifisches Instrument zur speziellen Erfassung der Lebensqualität bei NET-Patienten wurde ergänzend zum EORTC QLQ-C30 der Fragebogen EORTC QLQ-GI.NET21 eingesetzt. Er wird in Kombination mit dem QLQ-C30 angewendet und wurde spezifisch für Patienten mit NET entwickelt und in einer internationalen, multizentrischen Phase IV-Studie validiert. Der QLQ-GI.NET21 besteht aus insgesamt 21 Fragen in verschiedenen Domänen in Form von Multi-Item Skalen wie auch Einzelskalen: fünf Funktionsskalen (endokrine Symptomskala, gastrointestinale Symptomskala, Behandlungs-assoziierte Symptomskala, soziale Funktion und krankheitsbezogene Sorgen) und vier Einzel-Items (Muskel-/ Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/Kommunikation, Körperwahrnehmung). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Die Daten aller Kriterien und Domänen werden zur Auswertung über eine lineare Transformation standardisiert in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Höhere Werte in den Skalen bedeuten eine Verschlechterung des Zustands. Der Fragebogen wurde zu folgenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt: Tag 1, Woche 6, Woche 12, Woche 24 und Woche 48 Betrachtet wurden folgende Auswertungen: • Veränderung des Scores der verschiedenen Skalen bzw. Items gemittelt über die doppelblinde Studienphase und zu jedem Visit im Vergleich zu Baseline Fehlende Werte: Wenn die Einträge zu mehr als die Hälfte der Items in einer Skala fehlten, wurde diese Skala als „fehlend“ bewertet. Andernfalls wurde mit den eingetragenen (nicht-fehlenden) Werten gerechnet. In der offenen Extensionsphase wurde EORTC QLQ-GI.NET21 ebenfalls erhoben (Woche 24 und 48). Da in dieser Phase Telotristatethyl nicht in einer zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (500 mg), werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Sie werden jedoch im Studienbericht beschrieben.
TELECAST	Die Operationalisierung des EORTC QLQ-GI.NET21 entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet (alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.10.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Veränderung der Scores der verschiedenen Skalen des EORTC QLQ-GI.NET21 gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Endokrine Symptomskala				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	41	38
	MW (SD)	-4,094 (21,4849)	-3,184 (11,3781)	-2,632 (17,3165)
	Median (Min; Max)	0,000 (-55,56; 44,44)	0,000 (-33,33; 22,22)	0,000 (-38,89; 22,22)
	MWD (T-P)		0,909	1,462
	[95 % KI]		[-6,714; 8,533]	[-7,458; 10,381]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-5,556; 11,111]	[-5,556; 11,111]
	p-Wert		0,84	0,70
Gastrointestinale Symptomskala				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	41	38
	MW (SD)	-0,965 (14,3300)	-1,707 (21,6169)	-2,917 (15,7421)
	Median (Min; Max)	-3,333 (-30,00; 30,00)	0,000 (-93,33; 36,67)	-3,333 (-36,67; 60,00)
	MWD (T-P)		-0,742	-1,952
	[95 % KI]		[-9,028; 7,543]	[-8,833; 4,929]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		3,333	-3,333
	[95 % KI]		[-6,667; 10,000]	[-8,333; 3,333]
	p-Wert		0,70	0,59
Behandlungs-assoziierte Symptomskala				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	25	18
	MW (SD)	1,620 (13,0525)	6,222 (15,9224)	-5,710 (16,8420)
	Median (Min; Max)	0,000 (-16,67; 33,33)	5,556 (-33,33; 55,56)	-11,111 (-33,33; 22,22)
	MWD (T-P)		4,602	-7,330
	[95 % KI]		[-3,785; 12,989]	[-16,646; 1,985]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		5,556	-11,111
	[95 % KI]		[0,000; 11,111]	[-16,667; 0,000]
	p-Wert		0,12	0,12
Soziale Funktion				
Veränderung zu BL gemittelt	n	38	41	38

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
über die DBT	MW (SD)	-3,363 (13,3320)	-0,271 (20,1442)	-4,532 (16,6344)
	Median (Min; Max)	-5,556 (-27,78; 27,78)	0,000 (-55,56; 38,89)	0,000 (-44,44; 27,78)
	MWD (T-P)		3,092	-1,170
	[95 % KI]		[-4,626; 10,809]	[-8,060; 5,721]
	H` g [95 % KI][a]		-	
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		5,556	0,000
	[95 % KI]		[-5,556; 11,111]	[-5,556; 5,556]
	p-Wert		0,32	0,84
Krankheitsbezogene Sorgen				
BL	n	41	42	41
	MW (SD)	36,314 (25,4920)	41,005 (28,4062)	43,631 (27,4863)
	Median (Min; Max)	33,333 (0,00; 88,89)	33,333 (0,00; 100,00)	44,444 (0,00; 100,00)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	41	38
	MW (SD)	-4,825 (13,6646)	3,591 (17,4608)	0,585 (19,3763)
	Median (Min; Max)	-4,167 (-27,78; 27,78)	2,778 (-55,56; 38,89)	0,000 (-44,44; 50,00)
	MWD (T-P)		8,415	5,409
	[95 % KI]		[1,353; 15,478]	[-2,254; 13,073]
	H` g		0,529	-
	[95 % KI][a]		[0,080; 0,978]	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		11,111	5,556
	[95 % KI]		[0,000; 16,667]	[0,000; 11,111]
	p-Wert		0,013	0,15
Muskel-/Knochenschmerzen				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	41	37
	MW (SD)	-0,877 (25,9786)	-3,659 (26,4869)	6,306 (25,5650)
	Median (Min; Max)	0,000 (-66,67; 33,33)	0,000 (-66,67; 50,00)	0,000 (-66,67; 66,67)
	MWD (T-P)		-2,781	7,183
	[95 % KI]		[-14,549; 8,986]	[-4,681; 19,048]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-16,667; 0,000]	[0,000; 16,667]
	p-Wert		0,71	0,31
Sexualfunktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	27	24
	MW (SD)	2,083 (21,5983)	0,617 (35,6507)	2,778 (30,5610)
	Median (Min; Max)	0,000 (-50,00; 50,00)	0,000 (-100,00; 83,33)	0,000 (-66,67; 66,67)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
	MWD (T-P)		-1,466	0,694
	[95 % KI]		[-18,317; 15,385]	[-14,682; 16,071]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-16,667; 16,667]	[-16,667; 16,667]
	p-Wert		0,95	0,97
Information/Kommunikation				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	41	38
	MW (SD)	0,877 (8,6189)	1,220 (17,2362)	-4,825 (31,9318)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 16,67)	0,000 (-66,67; 50,00)	0,000 (-100,00; 100,00)
	MWD (T-P)		0,342	-5,702
	[95 % KI]		[-5,839; 6,523]	[-16,393; 4,989]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,78	0,12
Körperwahrnehmung				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	38	40	38
	MW (SD)	-2,193 (30,0578)	-2,083 (19,6796)	-0,877 (22,2420)
	Median (Min; Max)	0,000 (-66,67; 100,00)	0,000 (33,33; 66,67)	0,000 (-66,67; 33,33)
	MWD (T-P)		0,110	1,316
	[95 % KI]		[-11,292; 11,511]	[-10,771; 13,402]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,86	0,76

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Die Auswertung der Veränderung der Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-GI.NET21 in der doppelblinden Studienphase der Studie TELESTAR erfolgte in der ITT-Population. Die Behandlungsdifferenz (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12) für die Scores zu endokrine Symptomskala, gastrointestinale Symptomskala, Behandlungs-assoziierte Symptomskala, soziale Funktion, Muskel- und Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/Kommunikation und Körperwahrnehmung waren für Patienten, die 250 mg

Telotristatethyl erhalten haben im Vergleich zu Placebo, statistisch nicht signifikant (primäre und ergänzende Auswertungen (MMRM): p>0,05).

Die Ergebnisse der Domäne krankheitsbezogene Sorgen zeigten gemittelt über die doppelblinde Studienphase in der primären und sekundären Auswertung eine statistisch signifikante Verschlechterung bei Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (p<0,05). Der Effekt war jedoch klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: 0,529 [0,080; 0,978]).

Zusatzauswertung für Patienten für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“ für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels des EORTC QLQ-GI.NET21 zeigte sich für die Domäne „Gastrointestinale Symptome“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die dauerhaften Responder in Woche 12 im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten (siehe Tabelle 4-93 und Abbildung 4-24).

Tabelle 4-93: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Dauerhafte Responder N=29	Keine dauerhaften Responder N=61
Endokrine Symptomskala			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	37,96 (26,80)	26,57 (20,62)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-5,09 (24,51)	-3,38 (17,97)
	MWD [95% KI]	-1,71 [-11,79; 8,37]	
Gastrointestinale Symptomskala			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	36,39 (21,80)	25,07 (15,41)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-7,22 (24,15)	2,75 (17,02)
	MWD [95% KI]	-9,98 [-19,71; -0,24]	
Behandlungs-assoziierte Symptomskala			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	13	35
	MW (SD)	9,83 (18,72)	11,43 (12,64)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	12	30
	MW (SD)	7,41 (25,99)	3,33 (15,55)
	MWD [95% KI]	4,07 [-8,65; 16,79]	
Soziale Funktion			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	45,37 (28,17)	34,54 (21,24)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-8,33 (20,26)	-0,24 (17,76)
	MWD [95% KI]	-8,09 [-17,29; 1,11]	
Krankheitsbezogene Sorgen			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	42,13 (29,98)	37,68 (26,76)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-3,24 (21,23)	-3,99 (14,85)
	MWD [95% KI]	0,74 [-7,78; 9,27]	
Muskel-/Knochenschmerzen			
Durchschnittlicher Score	n	24	46

	Statistik	Dauerhafte Responder N=29	Keine dauerhaften Responder N=61
zu BL	MW (SD)	38,89 (30,56)	32,61 (31,02)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	-8,33 (31,47)	-2,90 (29,67)
	MWD [95% KI]	-5,43 [-20,38; 9,51]	
Sexualfunktion			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	14	32
	MW (SD)	45,24 (44,54)	32,29 (33,32)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	13	29
	MW (SD)	-5,13 (40,47)	4,60 (24,76)
	MWD [95% KI]	-9,73 [-29,57; 10,12]	
Information/Kommunikation			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	24	46
	MW (SD)	1,39 (6,80)	3,62 (12,63)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	24	46
	MW (SD)	1,39 (11,95)	1,45 (22,17)
	MWD [95% KI]	-0,06 [-9,60; 9,48]	
Körperwahrnehmung			
Durchschnittlicher Score zu BL	n	23	46
	MW (SD)	23,19 (35,44)	28,26 (36,49)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	23	46
	MW (SD)	-4,35 (25,23)	-5,07 (24,31)
	MWD [95% KI]	0,72 [-11,60; 13,05]	

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

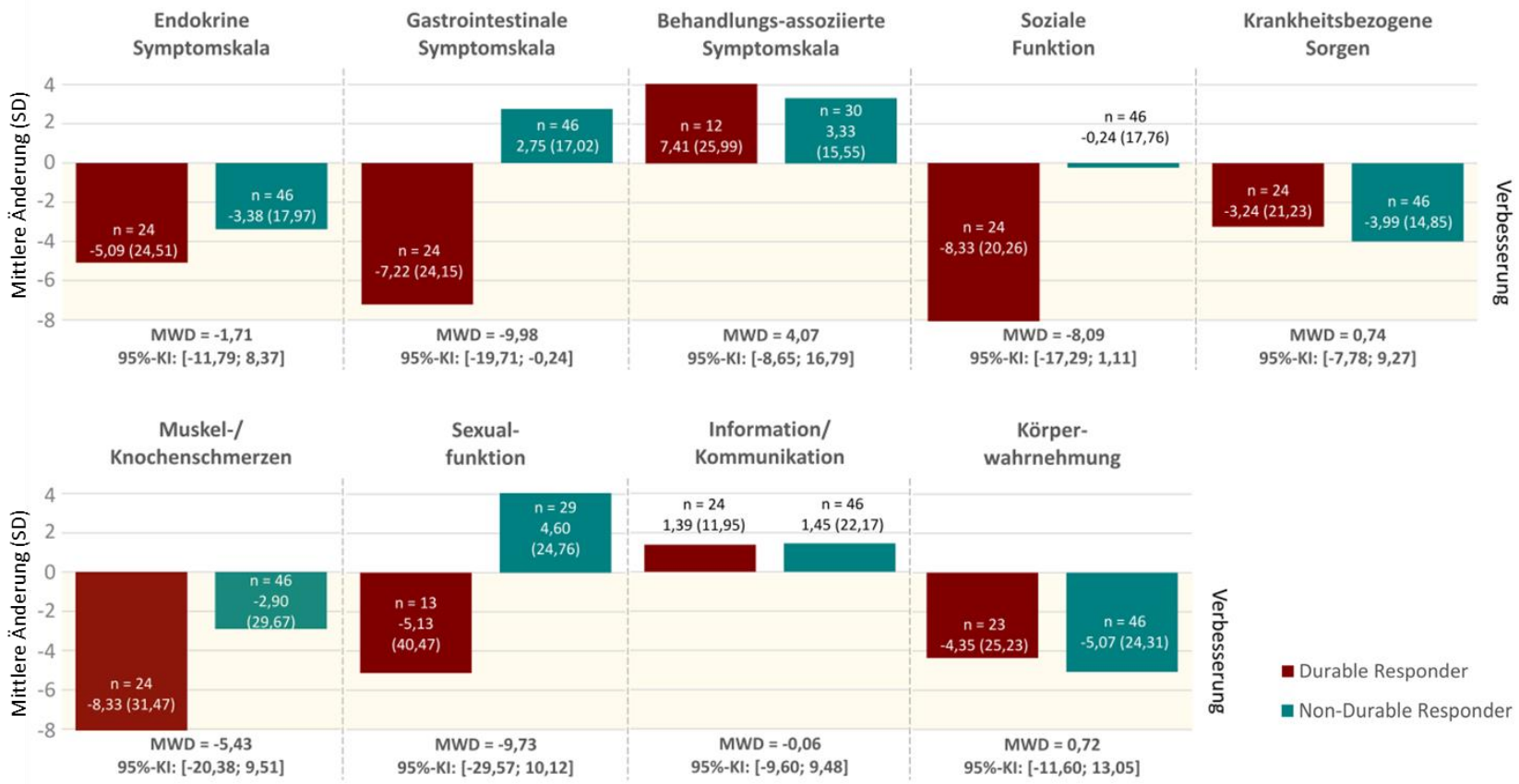

Abbildung 4-24: Veränderung der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-GI.NET21 in Woche 12 im Vergleich zu Baseline für Patienten mit dauerhafter Response auf die Stuhlfrequenz aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm (TELESTAR, ITT-Population)

4.3.1.3.1.10.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Veränderung der Scores der verschiedenen Skalen des EORTC QLQ-GI.NET21 gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Endokrine Symptomskala				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-2,778 (18,0207)	-5,556 (12,3685)	0,253 (16,3979)
	Median (Min; Max)	-2,778 (-27,78; 61,11)	0,000 (-33,33; 16,67)	0,000 (-33,33; 33,33)
	MWD (T-P)		-2,778	3,030
	[95 % KI]		[-11,758; 6,203]	[-7,240; 13,301]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	5,556
	[95 % KI]		[-11,111; 5,556]	[-5,556; 11,111]
	p-Wert		0,39	0,60
Gastrointestinale Symptomskala				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	2,014 (20,3768)	1,875 (10,4871)	2,172 (14,5377)
	Median (Min; Max)	-3,333 (-33,33; 73,33)	0,000 (-13,33; 26,67)	3,333 (-26,67; 44,44)
	MWD (T-P)		-0,139	0,158
	[95 % KI]		[-9,555; 9,277]	[-10,449; 10,764]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	3,333
	[95 % KI]		[-6,667; 8,333]	[-6,667; 10,000]
	p-Wert		0,68	0,46
Behandlungs-assoziierte Symptomskala				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	19	15	14
	MW (SD)	0,877 (12,0745)	2,222 (12,5638)	-1,190 (15,9651)
	Median (Min; Max)	0,000 (-25,00; 27,78)	0,000 (-11,11; 33,33)	0,000 (-38,89; 30,56)
	MWD (T-P)		1,345	-2,068
	[95 % KI]		[-7,302; 9,992]	[-12,010; 7,874]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-5,556; 5,556]	[-11,111; 8,333]
	p-Wert		0,98	0,69
Soziale Funktion				
Veränderung zu	n	24	24	22

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL gemittelt über die DBT	MW (SD)	-0,926 (22,6212)	-6,250 (17,7440)	-7,071 (21,6311)
	Median (Min; Max)	0,000 (-55,56; 50,00)	-5,556 (-55,56; 22,22)	-8,333 (-66,67; 33,33)
	MWD (T-P)		-5,324	-6,145
	[95 % KI]		[-17,137; 6,489]	[-19,323; 7,034]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		-5,556	-5,556
	[95 % KI]		[-11,111; 5,556]	[-16,667; 5,556]
	p-Wert		0,21	0,23
Krankheitsbezogene Sorgen				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-3,935 (19,5720)	-4,515 (20,6707)	-8,965 (22,0051)
	Median (Min; Max)	0,000 (-38,89; 38,89)	0,000 (-66,67; 33,33)	0,000 (-77,78; 19,44)
	MWD (T-P)		-0,579	-5,029
	[95 % KI]		[-12,275; 11,118]	[-17,384; 7,325]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[-11,111; 11,111]	[-16,667; 8,333]
	p-Wert		0,83	0,84
Muskel-/Knochenschmerzen				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-9,028 (33,3258)	-4,861 (21,1272)	-2,273 (20,7629)
	Median (Min; Max)	0,000 (-66,67; 66,67)	0,000 (-66,67; 33,33)	0,000 (-33,33; 33,33)
	MWD (T-P)		4,167	6,755
	[95 % KI]		[-12,046; 20,379]	[-9,925; 23,436]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 16,667]	[0,000; 16,667]
	p-Wert		0,81	0,45
Sexualfunktion				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	17	18	14
	MW (SD)	-5,882 (13,0984)	-0,926 (27,6960)	-5,952 (21,2908)
	Median (Min; Max)	0,000 (-33,33; 0,00)	0,000 (-50,00; 83,33)	0,000 (-33,33; 33,33)
	MWD (T-P)		4,956	-0,070
	[95 % KI]		[-10,092; 20,005]	[-12,809; 12,669]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse [b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,000]

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
	p-Wert		0,84	0,94
Information/Kommunikation				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	2,083 (19,2319)	0,694 (10,4016)	1,515 (13,5196)
	Median (Min; Max)	0,000 (-50,00; 50,00)	0,000 (-33,33; 33,33)	0,000 (-33,33; 33,33)
	MWD (T-P)		-1,389	-0,568
	[95 % KI]		[-10,373; 7,595]	[-10,532; 9,396]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,78	0,75
Körperwahrnehmung				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	24	22
	MW (SD)	-5,556 (23,3988)	-5,556 (21,7954)	-17,424 (34,3023)
	Median (Min; Max)	0,000 (-66,67; 66,67)	0,000 (-66,67; 33,33)	0,000 (-100,00; 16,67)
	MWD (T-P)		0,000	-11,869
	[95 % KI]		[-13,139; 13,139]	[-29,189; 5,452]
	H` g [95 % KI][a]		-	-
Primäre Analyse[b]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[95 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,000]
	p-Wert		0,82	0,63

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), GLM: generalisiertes lineares Modell, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: Hedges` g [95 % KI] wird berechnet falls p<0,05 für den Behandlungsarm 250 mg Telotristatethyl (primäre Analyse)

b: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Die Auswertung der Veränderung der Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-GI.NET21 in der doppelblinden Studienphase der Studie TELECAST erfolgte in der ITT-Population. Die Behandlungsdifferenz (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12) der Scores zu endokrine Symptomskala, gastrointestinale Symptomskala, Behandlungs-assoziierte Symptomskala, soziale Funktion, Muskel- und Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/Kommunikation und Körperwahrnehmung waren für Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhalten haben, statistisch nicht signifikant (primäre und ergänzende Auswertungen (MMRM): p>0,05).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse sind definiert als jegliches unerwartetes medizinisches Ereignis, das bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Dies können Symptome, Anzeichen oder klinisch relevante, abnormale Laborwerte sein, die während der Studie auftreten. Jegliche Verschlechterung eines zuvor schon vorhandenen Zustands, die während der Studie auftritt, gilt ebenfalls als unerwünschtes Ereignis. Antizipierte tägliche Schwankungen bereits bestehender Symptome, die keine klinisch signifikante Verschlimmerung darstellen, werden nicht als unerwünschtes Ereignis bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden zu jedem Besuchszeitpunkt und bis zum Follow-up (zwei Wochen nach dem Ende der Behandlung) erhoben sowie alle unerwünschte Ereignisse, die in den 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten. Jedes unerwünschte Ereignis wird mit Verweis auf Art des Ereignisses, Datum des Auftretens, Dauer, Schwere, handelt es sich um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert. Alle unerwünschten Ereignisse, die nach Studieneintritt auftraten, wurden überwacht bis das Ereignis beendet war, die Ursache für dieses Ereignis sich geklärt hat und es nicht mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurde, bis sich der Zustand stabilisierte oder bis der Patient nicht mehr zur Untersuchung zur Verfügung stand (*lost to follow-up*). TEAE (*Treatment-emergent Adverse Events*) TEAE sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Einnahme der Studienmedikation (Tag 1) auftreten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das: 1. Zum Tode führt, 2. lebensbedrohlich ist, 3. eine stationäre Behandlung des Patienten oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht, 4. zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt oder 5. eine angeborene Fehlbildung darstellt. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder zu Hospitalisierung führen, können ebenfalls als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse angesehen werden, sofern sie ausgehend von einem angemessenen medizinischen Urteil den Patienten in Gefahr bringen und medizinische oder chirurgische Interventionen erforderlich machen könnten, um eines der oben aufgeführten Ereignisse abzuwenden. Eine stationäre Behandlung umfasste jegliche Operation oder Behandlung, die eine formale Aufnahme in ein Krankenhaus erforderte. Hospitalisierungen für bereits vor der Studie geplante Eingriffe oder Routine-Untersuchungen, die kein Ergebnis eines unerwünschten Ereignisses waren, wurden nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mussten innerhalb von 24 Stunden dem Sponsor berichtet werden und wurden mindestens bis zu 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation weiterverfolgt, sofern sie nicht vorher endeten. Einteilung nach Schweregrad Die maximale Intensität der unerwünschten Ereignisse wird durch den Prüfarzt wie folgt kategorisiert:

	• **Mild**: Der Patient spürt das Symptom, kann es aber leicht tolerieren. • **Moderat**: Der Patient verspürt genug Unwohlsein, dass seine normalen Aktivitäten beeinflusst werden. • **Schwer**: Der Patient ist arbeitsunfähig und kann seine normalen Aktivitäten nicht mehr ausüben. Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation Die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs eines unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation ist eine klinische Entscheidung durch den Prüfarzt. Kausalität wird anhand von fünf Kategorien bewertet: 1. **Nicht zusammenhängend** (*not related*): Ein unerwünschtes Ereignis, welches in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht und für welches ausreichend Informationen vorliegen, die anzeigen, dass deren Ursache nicht mit der Studienmedikation zusammenhängt. 2. **Unwahrscheinlich** (*unlikely related*): Ein unerwünschtes Ereignis mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation, der einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich erscheinen lässt oder für das andere Medikamente oder Behandlungen, die eigentliche Erkrankung oder Komplikationen eine plausible Erklärung liefert. 3. **Möglich** (*possibly related*): Ein unerwünschtes Ereignis mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation (auch nach Absetzen der Medikation) oder für das die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges nicht ausgeschlossen werden konnte (z. B.: ähnliche Berichte zu dem jeweiligen Arzneimittel oder Analoga, Reaktionen, die dem pharmakologischen Effekt zugeschrieben werden können), obwohl andere Faktoren wie die zugrunde liegende Erkrankung, Komplikationen, Begleitmedikationen oder Begleitbehandlungen wahrscheinlich sind. 4. **Wahrscheinlich** (*probably related*): Ein unerwünschtes Ereignis mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation (auch nach Absetzen der Medikation) und für das die Wahrscheinlichkeit für andere Faktoren wie die zugrunde liegende Erkrankung, Komplikationen, Begleitmedikationen oder Begleitbehandlungen nicht als Ursache ausgeschlossen werden konnten. 5. **Definitiv** (*definitely related*): Ein unerwünschtes Ereignis mit einem klaren zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation und welches nicht durch andere Faktoren (klinisches Stadium des Patienten, Umweltfaktoren oder toxische Faktoren oder andere Therapien) erklärt werden kann. Das Ereignis löst sich auf bzw. verbessert sich nach Absetzen der Medikation oder bei Verringerung der Dosis und tritt wieder auf oder führt zu einer Verschlechterung nach wiederholter Exposition der Medikation. Das Ereignis folgt einem bekannten oder zu erwartenden Antwortschema auf die Medikation. Alle unerwünschten Ereignisse werden nach System-Organ-Klasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (*preferred term*, PT) der MedDRA-Klassifikation (Version 15.1) zusammengefasst.
TELECAST	Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die Safety-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben. Die Safety-Population wird für alle Studien als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte vor. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.11.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Behandlung	N	Anzahl Events, n	Patienten, n (%)	OR[a] [95 % KI] p-Wert		RR[a] [95 % KI] p-Wert		RD[a] [95 % KI] p-Wert	
Patienten mit ≥ 1 TEAE (UE)									
Telotristatethyl 250 mg	45	172	37 (82,2)	0,712 [0,225; 2,247] 0,562		0,949 [0,794; 1,113] 0,562		-0,044 [-0,194; 0,105] 0,56	
Placebo	45	156	39 (86,7)		2,08 [0,529; 8,184] 0,295		1,077 [0,938; 1,237] 0,295		0,067 [-0,057; 0,190] 0,289
Telotristatethyl 500 mg	45	227	42 (93,3)						
Patienten mit ≥ 1 schweren TEAE									
Telotristatethyl 250 mg	45	9	6 (13,3)	0,712 [0,225; 2,247] 0,562		0,750 [0,283; 1,987] 0,563		-0,044 [-0,194; 0,105] 0,56	
Placebo	45	15	8 (17,8)		1,156 [0,402; 3,328] 0,788		1,125 [0,477; 2,653] 0,788		0,022 [-0,139; 0,184] 0,788
Telotristatethyl 500 mg	45	13	9 (20,0)						
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden TEAE (SUE)									
Telotristatethyl 250 mg	45	14	7 (15,6)	1 [0,320; 3,127] 1		1 [0,382; 2,619] 1		0 [-0,150; 0,150] 1	
Placebo	45	12	7 (15,6)		1,174 [0,387; 3,564] 0,777		1,143 [0,453; 2,886] 0,778		0,022 [-0,132; 0,176] 0,777
Telotristatethyl 500 mg	45	11	8 (17,8)						
Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Studie abgebrochen haben									
Telotristatethyl 250 mg	45	2	2 (4,4)	0,295 [0,075; 1,160] 0,081		0,286 [0,630; 1,301] 0,105		-0,111 [-0,233; 0,011] 0,074	
Placebo	45	7	7 (15,6)		0,411		0,429		-0,089

Behandlung	N	Anzahl Events, n	Patienten, n (%)	OR[a] [95 % KI] p-Wert		RR[a] [95 % KI] p-Wert		RD[a] [95 % KI] p-Wert	
Telotristatethyl 500 mg	45	3	3 (6,7)		[0,111; 1,518] 0,182		[0,118; 1,554] 0,197		[-0,217; 0,040] 0,175
Patienten mit UE, die zum Tod führten									
Telotristatethyl 250 mg	45	3	1 (2,2)	0,355 [0,048; 2,609] 0,309		0,333 [0,036; 3,085] 0,333		-0,044 [-0,129; 0,040] 0,304	
Placebo	45	4	3 (6,7)		0,355 [0,048; 2,609] 0,309		0,333 [0,036; 3,085] 0,333		-0,044 [-0,129; 0,040] 0,304
Telotristatethyl 500 mg	45	1	1 (2,2)						

TEAE: *treatment-emergent adverse events*, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall
[a]: OR, RR und RD *post-hoc* ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalerteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.

Tabelle 4-97 zeigt eine Übersicht über die unerwünschten Ereignisse: Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis, Pateinten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis, Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig die Studie abgebrochen haben und Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten. In der Kategorie Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis (Gesamtrate) werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Sie werden dennoch ergänzend dargestellt. In allen Kategorien zeigte sich eine vergleichbare Inzidenz der unerwünschten Ereignisse. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Da einige Symptome des Karzinoid-Syndroms, die in der Studie TELESTAR als Morbiditätsendpunkte erhoben wurden, identisch sind mit bestimmten unerwünschten Ereignissen wurde zusätzlich *post-hoc* eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Tabelle 4-98) [69]. Im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse wurden die PTs, die den erhobenen Morbiditätsendpunkten „abdominelle Schmerzen“, „Flush-Episoden“ und „Übelkeit“ zuzuordnen sind, aus der Auswertung ausgenommen. Dies schloss die PTs „Abdominalschmerz“ (*abdominal pain*), „Schmerzen Unterbauch“ (*abdominal pain lower*), „Schmerzen Oberbauch“ (*abdominal pain upper*), „Hitzegefühl“ (*Flushing*),

„Hitzewallung“ (*hot flush*) und „Übelkeit“ (*nausea*) mit ein. Auch die Sensitivitätsanalyse zeigte eine vergleichbare Inzidenz der unerwünschten Ereignisse. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-98: Sensitivitätsanalyse zu dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Behandlung	N	Patienten, n (%)	OR[a] [95 % KI] p-Wert		RR[a] [95 % KI] p-Wert		RD[a] [95 % KI] p-Wert	
Patienten mit ≥ 1 TEAE (UE)								
Telotristatethyl 250 mg	45	37 (82,2)	0,852 [0,281; 2,587] 0,777		0,974 [0,809; 1,171] 0,777		-0,022 [-0,176; 0,1317] 0,777	
Placebo	45	38 (84,4)		1,849 [0,527; 6,482] 0,337		1,079 [0,924; 1,26] 0,337		0,067 [-0,068; 0,201] 0,332
Telotristatethyl 500 mg	45	41 (91,1)						
Patienten mit ≥ 1 schweren TEAE								
Telotristatethyl 250 mg	45	6 (13,3)	0,716 [0,230; 2,224] 0,563		0,75 [0,283; 1,987] 0,563		-0,044 [-0,194; 0,105] 0,56	
Placebo	45	8 (17,8)		0,852 [0,281; 2,587] 0,777		0,875 [0,347; 2,21] 0,777		-0,022 [-0,176; 0,132] 0,777
Telotristatethyl 500 mg	45	7 (15,6)						
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden TEAE (SUE)								
Telotristatethyl 250 mg	45	7 (15,6)	1 [0,320; 3,127] 1		1 [0,382; 2,619] 1		0 [-0,150; 0,150] 1	
Placebo	45	7 (15,6)		1,174 [0,387; 3,564] 0,777		1,143 [0,453; 2,886] 0,778		0,022 [-0,132; 0,176] 0,777
Telotristatethyl 500 mg	45	8 (17,8)						
Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Studie abgebrochen haben								
Telotristatethyl 250 mg	45	2 (4,4)	0,295 [0,075; 1,16] 0,081		0,286 [0,063; 1,301] 0,105		-0,111 [-0,233; 0,012] 0,074	
Placebo	45	7 (15,6)		0,411		0,429		-0,089

Behandlung	**N**	**Patienten, n (%)**	**OR[a] [95 % KI] p-Wert**		**RR[a] [95 % KI] p-Wert**		**RD[a] [95 % KI] p-Wert**	
Telotristatethyl 500 mg	45	3 (6,7)		[0,111; 1,518] 0,182		[0,118; 1,554] 0,197		[-0,217; 0,040] 0,175
Patienten mit UE, die zum Tod führten								
Telotristatethyl 250 mg	45	1 (2,2)	0,355 [0,048; 2,609] 0,309		0,333 [0,036; 3,085] 0,333		-0,044 [-0,129; 0,040] 0,304	
Placebo	45	3 (6,7)		0,355 [0,048; 2,609] 0,309		0,333 [0,036; 3,085] 0,333		-0,044 [-0,129; 0,040] 0,304
Telotristatethyl 500 mg	45	1 (2,2)						

TEAE: *treatment-emergent adverse events*, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall

[a]: OR, RR und RD *post-hoc* ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalerteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.

Die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen: 8 Patienten (17,8 %) aus dem Placebo-Arm, 6 Patienten (13,3 %) aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und 9 Patienten (20,0 %) aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden überwiegend in den SOCs „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ beobachtet.

Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war ebenfalls vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen: 7 Patienten (15,6 %) aus dem Placebo-Arm, 7 Patienten (15,6 %) aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und 8 Patienten (17,8 %) aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm. Wie auch bei den schweren unerwünschten Ereignissen traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vorwiegend in den SOCs „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zu Studienabbruch führten, traten bei 6 Patienten (13,3 %) aus dem Placebo-Arm, bei 2 Patienten (4,4 %) aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und bei 3 Patienten (6,7 %) aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm auf. Von den insgesamt 12 Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, welches zu einem Studienabbruch geführt hat, wurden die Ereignisse bei 5 Patienten als möglicherweise bzw. wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Es gab insgesamt 5 Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Tode geführt haben: 3 (6,7 %) Patienten aus dem Placebo-Arm und jeweils ein Patient (jeweils 2,2 %) aus den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen (siehe auch Tabelle 4-99). Die Todesursache war in den meisten Fällen auf eine Krankheitsprogression oder Komplikationen der zugrundeliegenden Erkrankung zurückzuführen. Ein Patient (Telotristatethyl 500 mg) hatte einen Herzstillstand, der vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Der Sponsor bewertete dieses Ereignis jedoch als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend und begründete dies mit dem zugrundeliegenden progressiven Karzinoid-Tumor und Problemen beim Einstellen der Schmerzmittel.

Tabelle 4-99: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, die während der doppelblinden Studienphase in der Studie TELESTAR zum Tod geführt haben (Safety-Population)

Patient (Geschlecht/Alter)	Studientag (Beginn)	PT	Intensität	Dauer	Zusammenhang mit Studienmedikation
Placebo					
1 (männlich/74)	60	Karzinoid-Tumor	Schwer	1 Tag	Kein Zusammenhang
2 (männlich/70)	163	Sepsis	Schwer	12 Tage	Kein Zusammenhang
3 (weiblich/71)	44	Karzinoid-Herzerkrankung	Moderat	28 Tage	Kein Zusammenhang
	46	Progression der Erkrankung	Schwer	26 Tage	Kein Zusammenhang
Telotristatethyl 250 mg					
4 (weiblich/73)	20	Cholestase	Moderat	11 Tage	Kein Zusammenhang
	20	Pankreatischer metastasierter NET	Moderat	11 Tage	Kein Zusammenhang
	27	Disseminierte intravasale Koagulopathie	Schwer	4 Tage	Kein Zusammenhang
Telotristatethyl 500 mg					
5 (weiblich/60)	13	Herzstillstand	Schwer	1 Tag	Möglicherweise

PT: *Preferred Term*, NET: neuroendokrine Tumoren

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten (in mindestens einer Behandlungsgruppe) während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=45 n (%)**
Gesamtrate	**39 (86,7)**	**37 (82,2)**	**42 (93,3)**
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	**23 (51,1)**	**20 (44,4)**	**25 (55,6)**
Übelkeit	5 (11,1)	6 (13,3)	14 (31,1)
Abdominalschmerz	8 (17,8)	5 (11,1)	10 (22,2)
Erbrechen	4 (8,9)	2 (4,4)	5 (11,1)
Schmerzen Oberbauch	0	3 (6,7)	5 (11,1)
Bauch aufgetrieben	3 (6,7)	2 (4,4)	1 (2,2)
Diarrhö	3 (6,7)	3 (6,7)	0
Flatulenz	1 (2,2)	3 (6,7)	2 (4,4)
Dyspepsie	3 (6,7)	1 (2,2)	1 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**18 (40,0)**	**16 (35,6)**	**14 (31,1)**
Ermüdung	4 (8,9)	4 (8,9)	7 (15,6)
Asthenie	3 (6,7)	2 (4,4)	1 (2,2)
Oedem peripher	2 (4,4)	3 (6,7)	2 (4,4)
Fieber	2 (4,4)	3 (6,7)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6 (13,3)**	**10 (22,2)**	**12 (26,7)**
Nasopharyngitis	1 (2,2)	2 (4,4)	3 (6,7)
Pneumonie	0	0	3 (6,7)
Untersuchungen	**8 (17,8)**	**11 (24,4)**	**9 (20,0)**
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	4 (8,9)	4 (8,9)
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (2,2)	3 (6,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	0	3 (6,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**10 (22,2)**	**12 (26,7)**	**12 (26,7)**
Appetit vermindert	2 (4,4)	3 (6,7)	7 (15,6)
Hypokaliaemie	3 (6,7)	3 (6,7)	5 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**5 (11,1)**	**6 (13,3)**	**11 (24,4)**
Erkrankungen des Nervensystems	**11 (24,4)**	**8 (17,8)**	**15 (33,3)**

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=45 n (%)**
Kopfschmerzen	2 (4,4)	5 (11,1)	5 (11,11)
Schwindelgefühl	2 (4,4)	0	4 (8,9)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	3 (6,7)	0	1 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	**5 (11,1)**	**6 (13,3)**	**11 (24,4)**
Depression	3 (6,7)	2 (4,4)	7 (15,6)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	**1 (2,2)**	**4 (8,9)**	**3 (6,7)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**3 (6,7)**	**5 (11,1)**	**12 (26,7)**
Dyspnoe	0	2 (4,4)	5 (11,1)
Husten	1 (2,2)	1 (2,2)	3 (6,7)
Epistaxis	0	0	3 (6,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**6 (13,3)**	**6 (13,3)**	**4 (8,9)**
Ausschlag	3 (6,7)	0	1 (2,2)
Gefäßerkrankungen	**2 (4,4)**	**7 (15,6)**	**6 (13,3)**
Hitzegefühl (Flushing)	2 (4,4)	3 (6,7)	3 (6,7)

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*)

Am häufigsten wurden unerwünschte Ereignisse aus den SOCs „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ beobachtet. Zu den am häufigsten berichteten PTs zählten Übelkeit, Abdominalschmerz, Fatigue/Ermüdung und verminderter Appetit. Diese 4 Ereignisse traten vermehrt im Telotristatethyl 500 mg-Arm auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Placebo und Telotristatethyl 250 mg waren nur gering.

Zusatzauswertung für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ für Patienten mit einer dauerhaften Response bezogen auf die Stuhlfrequenz

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Im Rahmen dieser *post-hoc* Auswertungen wurden die durchschnittlichen Veränderungen von Woche 12 im Vergleich zu Baseline betrachtet. Es wurden Patienten aus dem Placebo- und dem Telotristatethyl 250 mg-Arm in dieser Auswertung berücksichtigt. Die Ergebnisse sind unter den Ergebnissen der jeweiligen Endpunkte dargestellt.

Zur Beurteilung der unerwünschten Ereignisse für die dauerhaften Responder wurde anschließend für jedes Ereignis, welches in Tabelle 4-97 aufgeführt wird, die Anzahl der Patienten mit Ereignis ermittelt (Tabelle 4-101). Die Ergebnisse zeigen, dass die dauerhaften Responder insgesamt und pro Ereignis weniger unerwünschte Ereignisse aufwiesen im Vergleich zu Patienten, die keine dauerhafte Response zeigten.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der dauerhaften Responder in Woche 12 für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus dem Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm

	Dauerhafte Responder N=29	**Keine dauerhaften Responder N=61**
Patienten mit ≥ 1 TEAE (UE)		
n (%)	26 (89,7)	50 (82,0)
Patienten mit ≥ 1 schweren TEAE		
n (%)	3 (10,3)	11 (18,0)
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden TEAE (SUE)		
n (%)	4 (13,8)	10 (16,4)
Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Studie abgebrochen haben		
n (%)	1 (3,5)	9 (14,8)
Patienten mit UE, die zum Tod führten		
n (%)	1 (3,5)	3 (4,9)

TEAE: *treatment-emergent adverse events*, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1.11.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Behandlung	N	Anzahl Events, n	Patienten, n (%)	OR[a] [95 % KI] p-Wert		RR[a] [95 % KI] p-Wert		RD[a] [95 % KI] p-Wert	
Patienten mit ≥ 1 TEAE (UE)									
Telotristatethyl 250 mg	25	96	25 (100)	13,047 [0,682; 249,612] 0,088		1,233 [1,026; 1,481] 0,026		0,192 [0,032; 0,353] 0,019	
Placebo	26	83	21 (80,8)		1,709 [0,383; 7,620] 0,482		1,09 [0,860; 1,381] 0,478		0,072 [-0,126; 0,270] 0,474
Telotristatethyl 500 mg	25	54	22 (88,0)						
Patienten mit ≥ 1 schweren TEAE									
Telotristatethyl 250 mg	25	4	3 (12,0)	3,022 [0,400; 22,83] 0,284		3,120 [0,347; 28,034] 0,310		0,082 [-0,066; 0,229] 0,278	
Placebo	26	2	1 (3,8)		1,041 [0,063; 17,125] 0,978		1,040 [0,069; 15,739] 0,977		0,002 [-0,105; 0,108] 0,977
Telotristatethyl 500 mg	25	1	1 (4,0)						
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden TEAE (SUE)									
Telotristatethyl 250 mg	25	1	1 (4,0)	0,237 [0,044; 1,282] 0,095		0,208 [0,026; 1,658] 0,138		-0,152 [-0,322; 0,018] 0,079	
Placebo	26	6	5 (19,2)		0,585 [0,131; 2,608] 0,482		0,624 [0,166; 2,34] 0,484		-0,072 [-0,270; 0,126] 0,474
Telotristatethyl 500 mg	25	3	3 (12,0)						
Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Studie abgebrochen haben									

Behandlung	N	Anzahl Events, n	Patienten, n (%)	OR[a] [95 % KI] p-Wert		RR[a] [95 % KI] p-Wert		RD[a] [95 % KI] p-Wert	
Telotristatethyl 250 mg	25	2	2 (8,0)	2,087 [0,207; 21,03] 0,533		2,080 [0,201; 21,52] 0,539		0,042 [-0,088; 0,171] 0,530	
Placebo	26	1	1 (3,8)		0,333 [0,013; 8,574] 0,507		0,346 [0,015; 8,117] 0,510		-0,039 [-0,140; 0,063] 0,457
Telotristatethyl 500 mg	25	0	0						
Patienten mit UE, die zum Tod führten									
Telotristatethyl 250 mg	25	0	0	-		-		-	
Placebo	26	0	0		-		-		-
Telotristatethyl 500 mg	25	0	0						

TEAE: *treatment-emergent adverse events*, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall

[a]: OR, RR und RD *post-hoc* ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalerteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR. Falls Nullzellen auftreten, wird 0,5 in allen Feldern der Vierfeldertafel hinzu addiert.

Tabelle 4-102 zeigt eine Übersicht über unerwünschten Ereignisse aus der Studie TELECAST während der doppelblinden Studienphase: Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis, Patienten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis, Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig die Studie abgebrochen haben und Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten. In der Kategorie Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis (Gesamtrate) werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Sie werden dennoch ergänzend dargestellt.

In der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse ergab sich bei der Betrachtung des RR und der RD ein statistisch signifikanter Nachteil für die Telotristatethyl 250 mg-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Da die Gesamtrate auch nicht-patientenrelevante unerwünschte Ereignisse berücksichtigt und bei den patientenrelevanten Kategorien (u. a. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten) keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet wurden, wird aus den beobachteten Unterschieden

in der Gesamtrate kein relevanter Nachteil abgeleitet. In der Studie TELESTAR, in der nahezu doppelt so viele Patienten pro Behandlungsarm eingeschlossen wurden, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtzahl beobachtet.

Tabelle 4-103: Sensitivitätsanalyse zu dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Behandlung	N	Patienten, n (%)	OR[a] [95 % KI] p-Wert		RR[a] [95 % KI] p-Wert		RD[a] [95 % KI] p-Wert	
Patienten mit ≥ 1 TEAE (UE)								
Telotristatethyl 250 mg	25	23 (92)	4,121 [1,048; 16,2] 0,043		1,329 [1,003; 1,76] 0,047		0,228 [0,021; 0,435] 0,031	
Placebo	26	18 (69,2)		2,968 [0,791; 11,13] 0,107		1,271 [0,947; 1,706] 0,110		0,188 [-0,031; 0,406] 0,092
Telotristatethyl 500 mg	25	22 (88)						
Patienten mit ≥ 1 schweren TEAE								
Telotristatethyl 250 mg	25	1 (4)	1,041 [0,063; 17,12] 0,978		1,04 [0,069; 15,74] 0,978		0,002 [-0,105; 0,108] 0,978	
Placebo	26	1 (3,8)		0,333 [0,013; 8,574] 0,507		0,346 [0,015; 8,117] 0,501		-0,039 [-0,140; 0,063] 0,457
Telotristatethyl 500 mg	25	0						
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden TEAE (SUE)								
Telotristatethyl 250 mg	25	1 (4)	0,237 [0,044; 1,282] 0,095		0,208 [0,026; 1,658] 0,138		-0,152 [-0,322; 0,018] 0,079	
Placebo	26	5 (19,2)		0,585 [0,131; 2,608] 0,482		0,624 [0,166; 2,34] 0,484		-0,072 [-0,270; 0,126] 0,474
Telotristatethyl 500 mg	25	3 (12)						
Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Studie abgebrochen haben								
Telotristatethyl 250 mg	25	2 (8)	2,087 [0,207; 21,03] 0,533		2,08 [0,201; 21,52] 0,539		0,042 [-0,088; 0,171] 0,530	
Placebo	26	1 (3,8)		0,333		0,346		-0,039

Behandlung	N	Patienten, n (%)	OR[a] [95 % KI] p-Wert		RR[a] [95 % KI] p-Wert		RD[a] [95 % KI] p-Wert	
Telotristatethyl 500 mg	25	0		[0,013; 8,574] 0,507		[0,015; 8,117] 0,501		[-0,140; 0,063] 0,457
Patienten mit UE, die zum Tod führten								
Telotristatethyl 250 mg	25	0	-		-		-	
Placebo	26	0		-		-		-
Telotristatethyl 500 mg	25	0						

TEAE: *treatment-emergent adverse events*, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall

[a]: OR, RR und RD *post-hoc* ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalerteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR. Falls Nullzellen auftreten, wird 0,5 in allen Feldern der Vierfeldertafel hinzu addiert.

Da einige Symptome des Karzinoid-Syndroms, die in der Studie TELECAST als Morbiditätsendpunkte erhoben wurden, identisch sind mit bestimmten unerwünschten Ereignissen, wurde zusätzlich *post-hoc* eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Tabelle 4-103) [70]. Im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse wurden die PTs, die den erhobenen Morbiditätsendpunkten „abdominelle Schmerzen“, „Flush-Episoden“ und „Übelkeit“ zuzuordnen sind, aus der Auswertung ausgenommen. Dies schloss die PTs „Abdominalschmerz“ (*abdominal pain*), „Schmerzen Unterbauch“ (*abdominal pain lower*), „Schmerzen Oberbauch“ (*abdominal pain upper*), „Hitzegefühl“ (*Flushing*), „Hitzewallung“ (*hot flush*) und „Übelkeit“ (*nausea*) mit ein. Auch die Sensitivitätsanalyse zeigte eine vergleichbare Inzidenz in den verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse. Der beobachtete signifikante Unterschied in der Gesamtrate wird aus oben genannten Gründen als nicht relevanter Unterschied bewertet.

Insgesamt wurden 5 (6,6 %, 5/76) schwere unerwünschte Ereignisse berichtet: 1 Patient (3,8 %) aus dem Placebo-Arm, 3 Patienten (12,0 %) aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und 1 Patient (4,0 %) aus der 500 mg-Behandlungsgruppe. Lediglich ein schweres unerwünschtes Ereignis wurde durch mehr als einen Patienten berichtet. Dabei handelte es sich um „Abdominalschmerz“ (2 Patienten aus dem 250 mg-Behandlungsarm und 1 Patient aus dem 500 mg-Behandlungsarm). Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden als mild bzw. moderat in ihrer Intensität eingestuft.

Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war numerisch im Placebo-Arm am höchsten (5 Patienten, 19,2 %) im Vergleich zu 1 Patienten (4,0 %) aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und 3 Patienten (12,0 %) aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm. Kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde in mehr als einem Patienten in einer der Behandlungsgruppen beobachtet. Es gab kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurde.

Unerwünschte Ereignisse, die zu Studienabbruch führten, traten bei 1 Patienten (3,8 %) aus dem Placebo-Arm und bei 2 Patienten (8,0 %) aus dem Telotristatethyl 250 mg-Behandlungsarm auf. Bei den Ereignissen, die im Telotristatethyl-Arm zum Studienabbruch führten, handelt es sich um Ereignisse aus dem SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (Schmerzen Oberbauch und Diarrhö), die als definitiv bzw. möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

In keinem der Studienarme gab es ein unerwünschtes Ereignis, das zum Tod geführt hat.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten (in mindestens einer Behandlungsgruppe) während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=26 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=25 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=25 n (%)**
Gesamtrate	**21 (80,8)**	**25 (100)**	**22 (88,0)**
Herzerkrankungen	**2 (7,7)**	**0**	**0**
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	**15 (57,7)**	**16 (64,0)**	**10 (40,0)**
Abdominalschmerz	4 (15,4)	8 (32,0)	1 (4,0)
Diarrhö	5 (19,2)	4 (16,0)	2 (8,0)
Übelkeit	4 (15,4)	3 (12,0)	2 (8,0)
Obstipation	1 (3,8)	4 (16,0)	3 (12,0)
Schmerzen Oberbauch	3 (11,5)	1 (4,0)	2 (8,0)
Bauch aufgetrieben	0	3 (12,0)	1 (4,0)
Dyspepsie	2 (7,7)	2 (8,0)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**6 (23,1)**	**8 (32,0)**	**4 (16,0)**
Ermüdung	2 (7,7)	3 (12,0)	2 (8,0)
Asthenie	2 (7,7)	1 (4,0)	0
Oedem peripher	0	2 (8,0)	1 (4,0)
Fieber	0	3 (12,0)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**5 (19,2)**	**8 (32,0)**	**5 (20,0)**
Harnwegsinfektion	0	3 (12,0)	0
Influenza	0	0	2 (8,0)
Untersuchungen	**3 (11,5)**	**3 (12,0)**	**2 (8,0)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0**	**1 (4,0)**	**2 (8,0)**
Appetit vermindert	0	0	2 (8,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**4 (15,4)**	**1 (4,0)**	**5 (20,0)**
Myalgie	2 (7,7)	1 (4,0)	1 (4,0)
Schmerzen des Muskels- und Skelettsystems	0	0	2 (8,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische	**1 (3,8)**	**1 (4,0)**	**4 (16,0)**

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=26 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=25 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=25 n (%)**
Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Erkrankungen des Nervensystems	**5 (19,2)**	**2 (8,0)**	**3 (12,0)**
Schwindelgefühl	3 (11,5)	0	2 (8,0)
Psychiatrische Erkrankungen	**2 (7,7)**	**2 (8,0)**	**2 (8,0)**
Depressive Verstimmung	2 (7,7)	1 (4,0)	0
Erkrankungen der Niere und Harnwege	**1 (3,8)**	**3 (12,0)**	**0**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**3 (11,5)**	**3 (12,0)**	**1 (4,0)**
Dyspnoe	2 (7,7)	1 (4,0)	0
Schmerzen im Oropharynx	0	2 (8,0)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**1 (3,8)**	**6 (24,0)**	**3 (12,0)**
Nächtliche Schweißausbrüche	0	2 (8,0)	1 (4,0)
Gefäßerkrankungen	**4 (15,4)**	**5 (20,0)**	**2 (8,0)**
Hitzegefühl (Flushing)	2 (7,7)	3 (12,0)	0

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*)

Tabelle 4-104 zeigt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten (in mindestens einer Behandlungsgruppe) berichtet wurden, nach SOC und PT. In der doppelblinden Studienphase wurden unerwünschte Ereignisse am häufigsten in den SOCs „Gastrointestinale Erkrankungen, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet. Bei den am häufigsten berichteten PTs handelt es sich um „Abdominalschmerz“, Diarrhö, „Übelkeit“ und „Obstipation“. „Abdominalschmerz“ wurde dabei am häufigsten im Telotristatethyl 250 mg-Arm berichtet und ein Mal im 500 mg-Behandlungsarm. „Diarrhö“ und „Übelkeit“ wurde am häufigsten im Placebo- und Telotristatethyl 250 mg-Arm berichtet. Obstipation wurde hingegen häufiger in den Telotristatethyl-Behandlungsarmen im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
TELESTAR	Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden erhoben: <u>Symptome des zentralen Nervensystems</u>: Definiert als jegliche klinisch signifikante Stimmungsveränderungen (z.B. Depressionen) Die Erhebung der Depressionen erfolgte zu jedem Erhebungszeitpunkt. Während einer solchen Erhebung wurde der Patient gefragt, ob er sich im letzten Monat öfter niedergeschlagen, depressiv oder hoffnungslos gefühlt hat („*During the past month, have you often been bothered by little interest or pleasure in doing things?*“) sowie „Hatten Sie im letzten Monat öfter das Gefühl wenig Interesse oder Freude an Dingen zu haben?“ (“*During the past month, have you often been bothered by little interest or pleasure in doing things?*”). Positive Antworten („Ja“) auf diese Fragen vor der ersten Dosierung wurden in die Krankenakte der Patienten notiert. Positive Antworten, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, wurden vom Studienarzt dahingegen geprüft, ob ein unerwünschtes Ereignis und somit ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse vorlag. Die Erhebung erfolgte anhand der *preferred terms* (PT) der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ, *standardized MedDRA query*) zu „Depressionen“ (ohne Suizid und selbstverletzendes Verhalten) und „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“. <u>Gastrointestinale Symptome</u>: Gastrointestinale Symptome wurden zusätzlich aufgrund des Wirkmechanismus und Beobachtungen aus Phase I- und Phase II-Studien als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erhoben, obwohl diese im Studienprotokoll nicht *a priori* festgelegt wurden. Die Liste der PTs, die diesen Endpunkt definierten, wurde aber vor der Datenbank-Extraktion abgeschlossen. Die Erhebung erfolgte anhand PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) zu „Gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren“ sowie anhand des PTs „Kotstein“. <u>Leber-spezifische Symptome:</u> Da Erhöhungen der hepatischen Transaminasen nach Mehrfachdosierungen in gesunden Probanden beobachtet wurden, wurde die Überwachung hepatischer Laborparameter als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in die Studie aufgenommen, obwohl diese im Studienprotokoll nicht *a priori* festgelegt wurden. Die Liste der PTs, die diesen Endpunkt definierten, wurde jedoch vor der Datenbank-Extraktion abgeschlossen. Die Erhebung erfolgte anhand der PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) zu „Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome“.
TELECAST	Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse entsprach der Operationalisierung in der Studie TELESTAR.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TELESTAR	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
TELECAST	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezieht sich auf die doppelblinde Studienphase der Studien TELESTAR und TELECAST.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die Safety-Population ausgewertet. Diese umfasste alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben. Die Safety-Population wird für alle Studien als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Die zusätzliche Erhebung der gastrointestinalen und Leber-spezifischen Symptome als unerwünschte Ereignisse war *a priori* nicht geplant. Dies wurde für alle Studienarme erhoben und es wird von keiner bedeutsamen Verzerrung ausgegangen. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene für beide Studien ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.12.1 Ergebnisse TELESTAR

Symptome des zentralen Nervensystems

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Symptome des zentralen Nervensystems – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase" aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=45 n (%)**
Patienten mit jeglichem UE von besonderem Interesse hinsichtlich Symptome des zentralen Nervensystems	**3 (6,7)**	**4 (8,9)**	**8 (17,8)**
Psychiatrische Erkrankungen	**3 (6,7)**	**4 (8,9)**	**8 (17,8)**
Depression	3 (6,7)	2[a] (4,4)	7 (15,6)
Depressive Verstimmung	0	1 (2,2)	1 (2,2)
Vermindertes Interesse	0	1 (2,2)	0

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), UE: unerwünschtes Ereignis
a: Eingabefehler bei der Datenerfassung: Ein Patient hatte eine Anamnese einer Angststörung und hatte keine Depressionen.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der PTs zu „Depressionen" und „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten". Insgesamt zeigten 15 Patienten unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bezogen auf Depressionen (Depression, depressive Verstimmung und vermindertes Interesse): 3 (6,7 %) im Placebo-Arm, 4 (8,9 %) im Telotristatethyl 250 mg-Arm und 8 (17,8 %) im Telotristatethyl 500 mg-Arm. Darunter gab es 7 Männer und 8 Frauen im Alter von 50 bis 73 Jahren. Ein Patient aus dem Placebo-Arm, 3 Patienten aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm und 1 Placebo-Patient hatten eine zugrundeliegende Depression. Nur einer dieser Patienten (Telotristatethyl 500 mg) erhielt auch Antidepressiva zu Baseline. Zusätzlich erhielt ein Patient (500 mg Telotristatethyl) selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) für eine bestehende Angststörung, zwei weitere Patienten (jeweils 1 Patient aus beiden Behandlungsarmen) mit einer Angststörung wurden diesbezüglich nicht behandelt.

Die Zeit bis zum Eintritt des beobachteten Ereignisses lag bei 1 bis 85 Tagen ohne eine erkennbare Clusterbildung. Die Dauer der Ereignisse, sofern bekannt, lag bei 6 bis 85 Tage. Am häufigsten wurde der PT Depression berichtet (11 Ereignisse bei 11 Patienten), gefolgt

von der depressiven Verstimmung (2 Ereignisse in 2 Patienten) und vermindertes Interesse (1 Ereignis bei einem Patienten). Bis auf ein Ereignis wurden die Ereignisse als mild eingestuft. Es handelte sich dabei um ein Ereignis aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm, welches als moderat bewertet wurde.

Die Mehrheit der Ereignisse (n=11) wurde nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht. Die anderen vier Ereignisse wurden mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht: Die Ereignisse traten auf bei einem Placebo-Patienten, einem Telotristatethyl 250 mg-Patienten und 2 Telotristatethyl 500 mg-Patienten. Elf der 15 Ereignisse klangen ab, ohne dass Maßnahmen ergriffen werden mussten. Ein Ereignis klang ab als die Gabe der Studienmedikation unterbrochen wurde und 2 Ereignisse blieben unverändert, wobei die Studienmedikation nicht geändert wurde.

Patient 1202-002 (Telotristatethyl 500 mg) zeigte eine milde Depression, nachdem die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (abdominelle Schmerzen) abgebrochen wurde. Die Symptome klangen ohne Behandlung wieder ab.

Wie bereits erwähnt wurde, wurde nur ein Patient (Telotristatethyl 500 mg) mit Antidepressiva behandelt. Die Depression lag bereits zu Studienbeginn vor, wurde jedoch vom Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis bewertet. Der Patient schied letztlich durch einen Widerruf der Einwilligung aus der Studie aus.

Keines der berichteten Ereignisse führte zu einem Studienabbruch oder wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft. Der Patient mit einem moderaten Ereignis (Telotristatethyl 250 mg) erfüllte die Kriterien der *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* für eine schwere depressive Störung. Das Ereignis trat nach 60 Tagen auf. Es klang jedoch ohne Behandlung nach Unterbrechung der Studienmedikation ab. Der Patient brach die Studie letztlich durch Widerruf der Einwilligung ab.

Zwischen Placebo und Telotristatethyl 250 mg wurden eine vergleichbare Anzahl an Ereignissen beobachtet. Die Ereignisse waren in der Regel mild oder moderat in ihrer Intensität und vorübergehender Natur. Sie erforderten in der Regel keine Behandlung und führten auch nicht zu einem Studienabbruch.

Gastrointestinale Symptome

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – gastrointestinale Symptome – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=45 n (%)**
Patienten mit jeglichem UE von besonderem Interesse hinsichtlich gastrointestinaler Symptome	**18 (40,0)**	**18 (40,0)**	**24 (53,3)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**18 (40,0)**	**17 (37,8)**	**24 (53,3)**
Übelkeit	5 (11,1)	6 (13,3)	14 (31,1)
Abdominalschmerz	8 (17,8)	5 (11,1)	10 (22,2)
Erbrechen	4 (8,9)	2 (4,4)	5 (11,1)
Schmerzen Oberbauch	0	3 (6,7)	5 (11,1)
Bauch aufgetrieben	4 (8,9)	2 (4,4)	1 (2,2)
Diarrhö	3 (6,7)	3 (6,7)	0
Flatulenz	1 (2,2)	3 (6,7)	2 (4,4)
Obstipation	2 (4,4)	0	2 (4,4)
Schmerzen Unterbauch	0	2 (4,4)	0
Aufstoßen	2 (4,4)	0	0
Abdominale Beschwerden	0	0	1 (2,2)
Anorektale Beschwerden	0	0	1 (2,2)
Epigastrische Beschwerden	0	0	1 (2,2)
Gastrointestinale Schmerzen	0	0	1 (2,2)
Gastrointestinalgeräusche anormal	1 (2,2)	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**0**	**1 (2,2)**	**0**
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0	1 (2,2)	0

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), UE: unerwünschtes Ereignis

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bezüglich gastrointestinaler Symptome erfolgte anhand der PTs „gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren“ sowie „Kotstein“.

Während der doppelblinden Studienphase hatten 60 Patienten ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse hinsichtlich gastrointestinaler Symptome: 18 (40,0 %) im Placebo-Arm,

18 (40,0 %) im Telotristatethyl 250 mg-Arm und 24 (53,3 %) im Telotristatethyl 500 mg-Arm. Davon waren 26 Männer und 32 Frauen betroffen (Alter: 44 bis 88 Jahre).

Insgesamt wurden 123 Ereignisse beobachtet, die in 16 PTs kodiert wurden. Bei dem am häufigsten berichteten PT handelt es sich um Übelkeit (37 Ereignisse in 25 Patienten), gefolgt von abdominelle Schmerzen (25 Ereignisse in 23 Patienten) und Erbrechen (15 Ereignisse in 11 Patienten). Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse lag bei bis zu 87 Tagen nach Randomisierung ohne eine erkennbare Clusterbildung. Die Dauer der Ereignisse, sofern bekannt, lag bei einem Tag bis 10 Monate, wobei 49 Ereignisse eine Dauer von ≤ 2 Wochen zeigten.

Acht der 123 Ereignisse wurden durch einen Prüfarzt als schwer bewertet. Diese 8 Ereignisse wurden an 7 Patienten beobachtet: 2 (4 %) im Placebo-Arm, 2 (4 %) im Telotristatethyl 250 mg-Arm und 3 (7 %) im Telotristatethyl 500 mg-Arm. Alle anderen Ereignisse wurden als mild oder moderat bewertet. Etwa die Hälfte (n=60) der Ereignisse wurde als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Davon traten 34 Ereignisse im Telotristatethyl 500 mg-Arm auf.

Etwa zwei Drittel (n=96) der Ereignisse klangen wieder ab. In der Mehrheit der Fälle (n=77) waren keine behandelnden Maßnahmen erforderlich. Sieben Ereignisse führten zu einem Studienabbruch: 4 (in 2 Patienten) im Placebo-Arm und 3 im Telotristatethyl 500 mg-Arm. Alle 7 Ereignisse klangen wieder ab.

Vier der 123 Ereignisse wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bewertet. Diese 4 Ereignisse traten bei 3 Patienten auf: bei jeweils einem Patienten aus jedem Studienarm. Der Placebo-Patient zeigte dabei eine schwerwiegende Übelkeit und Erbrechen, die als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden. Das Ereignis klang wieder ohne eine Behandlung ab. Der Patient aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm hatte abdominelle Schmerzen, die als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden und nach Unterbrechung der Studienmedikation wieder abklangen. Der Patient aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm zeigte eine moderate Obstipation, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht wurde und nach Unterbrechung der Studienmedikation abklang.

Durch den Wirkmechanismus von Telotristatethyl wurde ein besonderes Augenmerk auf die Ereignisse Obstipation und Kotstein gelegt. In der doppelblinden Studienphase wurde eine Obstipation bei 2 (4,4 %) Placebo-Patienten und 2 (4,4 %) Patienten aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm beobachtet. Kotsteine wurden nicht berichtet. Die Ereignisse waren alle mild oder moderat in der Intensität und klangen wieder ohne weitere behandelnde Maßnahmen ab. Im Telotristatethyl 250 mg-Arm wurde keines dieser beiden Ereignisse beobachtet.

Leber-spezifische Symptome

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leber-spezifische Symptome – nach SOC und PT während der doppelblinden Studie“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=45 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=45 n (%)**
Patienten mit jeglichem UE von besonderem Interesse hinsichtlich Leber-spezifischer Symptome	**0**	**8 (17,8)**	**6 (13,3)**
Untersuchungen	**0**	**8 (17,8)**	**6 (13,3)**
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	4 (8,9)	4 (8,9)
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (2,2)	3 (6,7)
Aspartataminotransferase erhöht	0	1 (2,2)	2 (4,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	0	3 (6,7)
Bilirubin im Blut erhöht	0	1 (2,2)	0
Gamma-Glutamyltransferase	0	1 (2,2)	0
Leberenzym erhöht	0	1 (2,2)	0
Leberfunktionstest anomal	0	1 (2,2)	0

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), UE: unerwünschtes Ereignis

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bezüglich Leber-spezifische Symptome erfolgte anhand der PTs „Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome“, „Alkalische Phosphatase im Blut anomal“, „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ und „Gamma-Glutamyltransferase“. Nach unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bezogen auf Leberenzym-Anomalitäten wurden manuell unter den berichteten unerwünschte Ereignissen gesucht.

Während der doppelblinden Studienphase hatten 14 Patienten Leberenzym-Anomalitäten: 8 (17,8 %) Patienten aus der Telotristatethyl 250 mg-Arm und 6 (13,3 %) Patienten aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm. Bei sieben dieser 14 Patienten handelte es sich um Männer (Alter: 50 bis 74 Jahre). Die 14 Patienten hatten insgesamt 24 Ereignisse (Tabelle 4-109). Die Zeit bis zum Auftreten dieser Ereignisse lag bei 14 bis 85 Tage ohne eine erkennbare Clusterbildung. Die Dauer der Ereignisse, sofern sie bekannt war, lag bei 5 Tagen bis etwa 4 Monate. Die am häufigsten berichteten PTs waren Gamma-Glutamyltransferase erhöht (9 Ereignisse in 8 Patienten), gefolgt von Alaninaminotransferase erhöht (5 Ereignisse in 4 Patienten: 1 Patient (2,2 %) im Telotristatethyl 250 mg-Arm und 3 Patienten (6,7 %) im Telotristatethyl 500 mg-Arm).

Drei der 24 Ereignisse (bei 2 Patienten) wurden durch den Prüfarzt als schwer in der Intensität bewertet: Ein Patient aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm zeigte erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte und ein Patient aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm zeigte erhöhte Alaninaminotransferase- und Aspartataminotransferase-Werte. Die übrigen Ereignisse wurden als mild oder moderat eingestuft. Die meisten dieser Events (n=17) wurden als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Über die Hälfte der Ereignisse (n=13) klangen ohne weitere Maßnahmen ab.

Lediglich ein Event führe zu einem Studienabbruch: die erhöhten Gamma-Glutamyltransferase-Werte bei einem Patienten aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm, die als schwerwiegend und nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden, klangen auch nach Absetzen der Studienmedikation nicht ab.

Keines der 24 Ereignisse wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bewertet.

Eine Bilirubin-Erhöhung im Blut wurde lediglich bei einem Patienten berichtet (Telotristatethyl 250 mg-Arm), welches als moderat und nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Das Ereignis klang ohne behandelnde Maßnahmen ab. Für diesen Patienten wurden keine weiteren Leberenzym-bezogenen unerwünschten Ereignisse berichtet.

Die Auswertung der biochemischen Daten zeigten eine Erhöhung in den durchschnittlichen Werten für die Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Alkalische Phosphatase und die Gamma-Glutamyltransferase im Vergleich zu Baseline in beiden Telotristatethyl-Armen, wobei die Veränderungen im Telotristatethyl 500 mg-Arm tendenziell höher waren.

Zusammenfassend, wird Telotristatethyl mit einer Erhöhung von Leberenzymen in Zusammenhang gebracht, der dosisabhängig ist. Diese Erhöhung führte jedoch zu keinem klinisch signifikanten Ereignis und es ergaben sich keine Hinweise, dass Telotristatethyl klinisch signifikante Leberschäden hervorruft.

4.3.1.3.1.12.2 Ergebnisse TELECAST

Symptome des zentralen Nervensystems

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Symptome des zentralen Nervensystems – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=26 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=25 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=25 n (%)**
Patienten mit jeglichem UE von besonderem Interesse hinsichtlich Depressionen	**2 (7,7)**	**1 (4,0)**	**1 (4,0)**
Depression	0	0	1 (4,0)
Depressive Verstimmung	2 (7,7)	1 (4,0)	0
Vermindertes Interesse	1 (3,8)	0	0

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), UE: unerwünschtes Ereignis

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der PTs zu „Depressionen“ und „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“.

Während der doppelblinden Studienphase hatten 4 (5,3 %) Patienten 6 unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bezogen auf Depressionen: 2 (7,7 %) Patienten aus der Placebo-Gruppe, 1 (4,0 %) und jeweils 1 (4,0 %) Patient aus den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen. Darunter gab es 3 Frauen und 1 Mann (Alter: 45 bis 69 Jahre). Der Patient, der Telotristatethyl 500 mg erhielt, hatte eine bekannte Anamnese einer Depression, die mit Paroxetin zu Baseline behandelt wurde. Für den Patienten, der Telotristatethyl 250 mg erhielt, wurde zusätzlich eine Anämie und Fieber berichtet, die zu der depressiven Verstimmung beigetragen haben.

Am häufigsten wurde der PT „depressive Verstimmung“ berichtet (4 Ereignisse in 3 Patienten), gefolgt von „Depression“ und „vermindertes Interesse“. Die Zeit bis zum Ereignis, sofern bekannt, variierten von 1 bis 53 Tage ohne eine erkennbare Clusterbildung. Die Dauer des Ereignisses war für 4 Ereignisse bekannt und belief sich auf 6 bis 33 Tage. Alle bis auf ein Ereignis wurde als mild bewertet. Die Depression bei einem Patienten (Telotristatethyl 500 mg) wurde als moderat in der Intensität eingestuft.

Alle Ereignisse wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Es wurden keine Maßnahmen zur Behandlung ergriffen. Vier der Ereignisse klangen wieder ab. Keines dieser Ereignisse führte zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zum Studienabbruch und keines wurde als schwerwiegendes

unerwünschtes Ereignis bewertet. Für 5 Ereignisse (2 aus dem Placebo-Arm, 3 aus dem Telotristatethyl-Arm) lagen nähere Informationen vor und keines dieser Ereignisse erfüllte die Kriterien der *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* für eine schwere depressive Störung.

Gastrointestinale Symptome

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – gastrointestinale Symptome – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=26 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=25 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=25 n (%)**
Patienten mit jeglichem UE von besonderem Interesse hinsichtlich gastrointestinaler Symptome	**13 (50,0)**	**16 (64,0)**	**9 (36,0)**
Abdominalschmerz	4 (15,4)	8 (32,0)	1 (4,0)
Diarrhö	5 (19,2)	4 (16,0)	2 (8,0)
Übelkeit	4 (15,4)	3 (12,0)	2 (8,0)
Obstipation	1 (3,8)	4 (16,0)	3 (12,0)
Schmerzen Oberbauch	3 (11,5)	1 (4,0)	2 (8,0)
Bauch aufgetrieben	0	3 (12,0)	1 (4,0)
Erbrechen	1 (3,8)	1 (4,0)	1 (4,0)
Abdominale Beschwerden	1 (3,8)	0	1 (4,0)
Flatulenz	0	1 (4,0)	1 (4,0)
Abdominaler Druckschmerz	0	0	1 (4,0)
Häufige Darmentleerungen	0	1 (4,0)	0

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*)

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bezüglich gastrointestinaler Symptome erfolgte anhand der PTs „gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren“ sowie „Kotstein“.

Während der doppelblinden Studienphase hatten 38 Patienten insgesamt 70 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bezogen auf gastrointestinale Symptome: 13 (50,0 %) aus dem Placebo-Arm, 16 (64,0 %) aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und 9 (36,0 %) aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm. Davon waren 19 Männer und 19 Frauen betroffen (Alter: 35 bis 81 Jahre).

Die 70 Ereignisse waren auf 11 PTs verteilt. Am häufigsten wurden abdominelle Schmerzen (17 Ereignisse bei 13 Patienten), Diarrhö (11 Ereignisse bei 11 Patienten) und Übelkeit (12 Ereignisse bei 9 Patienten) berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses, die für 66 Ereignisse bekannt war, lag bei 1 bis 85 Tage ohne eine erkennbare Clusterbildung. Die Dauer der Ereignisse, die für 55 Ereignisse bekannt war, lag bei 1 Tag bis etwa 11 Monate, wobei 31 Ereignisse eine Dauer von ≤ 2 Wochen aufwiesen.

Vier der Ereignisse (abdomineller Schmerz), die bei 2 (8,0 %) Patienten aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und bei einem Patienten (4,0 %) aus dem 500 mg-Behandlungsarm berichtet wurden, wurden vom Prüfarzt als schwer in ihrer Intensität bewertet. Die Intensität der anderen Ereignisse war mild oder moderat. Weniger als die Hälfte aller Events (n=30) wurden als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet, wobei mehr als die Hälfte (n=16) im Telotristatethyl 250 mg-Arm auftraten. Für 60 Ereignisse waren keine behandelnden Maßnahmen erforderlich, wobei 51 wieder abklangen. Sieben Ereignisse führten zu einer Unterbrechung der Studienmedikation, 2 führten zur Einstellung der Studienmedikation und 2 Ereignisse zu einem Studienabbruch. Diese 9 Ereignisse klangen alle wieder ab. Keines der Ereignisse wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bewertet.

Durch den Wirkmechanismus von Telotristatethyl wurde ein besonderes Augenmerk auf die Ereignisse Obstipation und Kotstein gelegt. In der doppelblinden Studienphase wurde eine Obstipation bei 1 (3,8 %) Placebo-Patienten, 4 (16,0 %) Patienten aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und 3 (12,0 %) Patienten aus dem Telotristatethyl 500 mg-Arm beobachtet. Kotsteine wurden nicht berichtet. Die Intensität der Ereignisse war in allen Fällen mild oder moderat und sie klangen ohne weitere Maßnahmen wieder ab. Keines der Ereignisse wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bewertet. Kotstein wurde während der Studie nicht berichtet.

Leber-spezifische Symptome

Tabelle 4-112: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leber-spezifische Symptome – nach SOC und PT während der doppelblinden Studienphase“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Organklassen (SOC)	**DBT**		
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Placebo N=26 n (%)**	**Telotristatethyl 250 mg N=25 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=25 n (%)**
Patienten mit jeglichem UE von besonderem Interesse hinsichtlich Leber-spezifischer Symptome	**0**	**2 (8,0)**	**2 (8,0)**
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	1 (4,0)	1 (4,0)
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (4,0)	0
Leberfunktionstest anomal	0	0	1 (4,0)

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*)

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bezüglich Leber-spezifischer Symptome erfolgte anhand der PTs „Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome“, „Alkalische Phosphatase im Blut anomal“, „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ und „Gamma-Glutamyltransferase“.

Während der doppelblinden Studienphase zeigten 4 Patienten unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Kategorie „Leberbedingte Untersuchungen“: Jeweils 2 (8 %) Patienten aus beiden Behandlungsarmen. Darunter waren 3 Männer und 1 Frau (Alter von 45 bis 70 Jahren).

Die 4 Patienten hatten insgesamt 4 Ereignisse (Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Leberfunktionstest anomal). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses lag bei 1 bis 65 Tagen ohne eine erkennbare Clusterbildung. Die Dauer der Ereignisse war in 2 Fällen bekannt und lag bei 21 bis 29 Tage. Der einzige PT, der in mehr als einem Patienten berichtete wurde, war „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ (2 Ereignisse in 2 Patienten, jeweils einer in den beiden Behandlungsarmen mit Telotristatethyl).

Die Intensität der 4 Ereignisse wurde als mild oder moderat eingestuft. Drei Ereignisse wurden als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet: 2 Ereignisse im Telotristatethyl 250 mg-Arm und 1 Ereignis im 500 mg-Arm. Es erfolgte keine Anpassung hinsichtlich der Studienmedikation für die 5 Ereignisse. Zwei der 4 Ereignisse klangen wieder ab. Keines der Ereignisse führte zu einem Studienabbruch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die vorliegenden Studien bzw. Daten waren methodisch nicht geeignet um sie meta-analytisch zusammenzufassen (siehe auch Abschnitt4.2.5.3).

Bei den Studien TELESTAR bzw. TELECAST handelt es sich um multinationale Studien, die in 48 bzw. 32 Zentren aus 12 bzw. 11 Ländern durchgeführt wurde. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 90 % bzw. 97 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen. In beiden Studien TELESTAR und TELECAST wurden die Patienten außerdem gemäß des derzeitigen Standards in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms therapiert (Behandlung mit Somatostatin-Analoga gemäß der führenden europäischen Leitlinie [68]), wobei es in Deutschland keine Unterschiede zu den europäischen Therapievorgaben gibt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden keine Subgruppenanalysen herangezogen. Es werden jedoch die im Studienprotokoll der Studien TELESTAR und TELECAST *a priori* definierten Subgruppen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Weiterhin wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien TELESTAR und TELECAST durchgeführt, da die Studien aus methodischen Gründen (z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien) nicht ausreichend vergleichbar sind. Eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde daher als nicht sinnvoll erachtet.

4.3.1.3.2.1.1 Ergebnisse TELESTAR

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Baseline 5-HIES (Urin) und Region) für den primären Endpunkt „Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Alter				
< 65 Jahre				
Patienten < 65 J	n	25	26	22
BL	n	25	26	22
	MW (SD)	5,304 (1,3747)	5,909 (1,8654)	5,972 (2,1081)
	Median (Min; Max)	5,167 (3,50; 9,00)	5,185 (3,52; 9,75)	5,462 (3,61; 12,46)
Woche 12	n	22	21	16
	MW (SD)	4,377 (2,0216)	4,541 (2,0400)	4,269 (2,2789)
	Median (Min; Max)	3,857 (1,29; 8,14)	4,000 (2,17; 10,17)	3,643 (1,17; 10,50)
Durchschnitt über die DBT	n	25	26	22
	MW (SD)	4,552 (1,6745)	4,586 (1,8581)	4,492 (2,1255)
	Median (Min; Max)	4,321 (1,71; 8,06)	4,202 (1,96; 9,41)	4,125 (1,36; 10,31)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	25	26	22
	MW (SD)	-0,752 (0,7914)	-1,323 (1,3215)	-1,480 (1,2321)
	Median (Min; Max)	-0,793 (-2,15; 0,80)	-1,277 (-4,77; 1,63)	-1,150 (-3,82; 0,58)
≥ 65 Jahre				
Patienten ≥ 65 J	n	20	19	23
BL	n	20	19	23
	MW (SD)	5,071 (1,3422)	6,327 (2,3532)	5,646 (1,8453)
	Median (Min; Max)	4,616 (3,57; 8,10)	5,655 (3,73; 12,97)	5,333 (3,64; 12,18)
Woche 12	n	13	16	21
	MW (SD)	4,271 (1,9737)	3,888 (1,4645)	3,499 (1,2756)
	Median (Min; Max)	4,286 (2,00; 9,29)	3,786 (2,00; 7,29)	3,167 (1,43; 6,29)
Durchschnitt über die DBT	n	20	19	23
	MW (SD)	4,610 (1,5722)	4,743 (2,2485)	4,214 (1,3395)
	Median (Min; Max)	4,524 (1,68; 8,65)	4,095 (2,14; 10,37)	3,762 (2,59; 7,50)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	20	19	23
	MW (SD)	-0,461 (0,8631)	-1,584 (1,4452)	-1,432 (1,4075)
	Median (Min; Max)	-0,254 (-2,65; 0,71)	-1,741 (-6,06; 0,32)	-1,260 (-6,66; 0,00)
Geschlecht				
Weiblich				
Weibliche Patienten	n	21	24	20
BL	n	21	24	20

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
	MW (SD)	5,213 (1,5018)	6,266 (2,3840)	6,003 (1,8364)
	Median (Min; Max)	5,059 (3,50; 9,00)	5,586 (3,52; 12,97)	5,771 (3,61; 12,18)
Woche 12	n	17	19	15
	MW (SD)	4,155 (2,3095)	4,076 (1,9519)	3,724 (1,5076)
	Median (Min; Max)	3,429 (1,29; 8,14)	3,571 (2,00; 10,17)	3,714 (1,17; 6,29)
Durchschnitt über die DBT	n	21	24	20
	MW (SD)	4,414 (1,9081)	4,635 (2,5171)	4,429 (1,5206)
	Median (Min; Max)	4,259 (1,68; 8,06)	3,736 (1,96; 10,37	4,496 (1,63; 7,50)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	21	24	20
	MW (SD)	-0,799 (0,8135)	-1,630 (1,5721)	-1,574 (1,5907)
	Median (Min; Max)	-0,887 (-2,15; 0,80)	-1,592 (-6,06; 1,63)	-1,267 (-6,66; 0,00)
Männlich				
Männliche Patienten	n	24	21	25
BL	n	24	21	25
	MW (SD)	5,190 (1,2349)	5,879 (1,6762)	5,647 (2,0812)
	Median (Min; Max)	4,976 (3,58; 8,10)	5,429 (4,03; 9,47)	4,781 (3,64; 12,46)
Woche 12	n	18	18	22
	MW (SD)	4,509 (1,6490)	4,451 (1,7046)	3,906 (1,9966)
	Median (Min; Max)	4,214 (2,00; 9,29)	4,143 (2,17; 8,33)	3,464 (1,43; 10,50)
Durchschnitt über die DBT	n	24	21	25
	MW (SD)	4,721 (1,3257)	4,671 (1,2619)	4,287 (1,9479)
	Median (Min; Max)	4,524 (2,13; 8,65)	4,455 (2,30; 7,02)	3,750 (2,32; 10,31)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	24	21	25
	MW (SD)	-0,469 (0,8254)	-1,208 (1,0760)	-1,361 (1,0589)
	Median (Min; Max)	-0,135 (-2,65; 0,71)	-1,190 (-2,67; 1,52)	-1,095 (-3,63; 0,58)
5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung				
≤ ULN				
Patienten mit ≤ ULN	n	12	12	12
BL	n	12	12	12
	MW (SD)	5,355 (1,4004)	5,758 (1,5123)	6,121 (1,8993)
	Median (Min; Max)	4,710 (3,69; 8,10)	5,290 (4,04; 8,80)	5,964 (3,64; 9,73)
Woche 12	n	10	11	11
	MW (SD)	4,779 (2,2197)	4,318 (1,6664)	4,418 (2,3870)
	Median (Min; Max)	4,071 (2,14; 9,29)	4,000 (2,00; 7,29)	4,429 (1,67; 10,50)
Durchschnitt über die DBT	n	12	12	12
	MW (SD)	4,634 (1,7292)	4,197 (1,7910)	5,179 (2,1608)
	Median (Min; Max)	4,328 (2,13; 8,65)	3,712 (2,14; 8,74)	5,071 (2,92; 10,31)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	12	12	12
	MW (SD)	-0,721 (0,8377)	-1,561 (1,8493)	-0,943 (1,1203)
	Median (Min; Max)	-0,670 (-2,65; 0,55)	-1,808 (-6,06; 1,63)	-0,790 (-3,63; 0,58)
> ULN				
Patienten mit > ULN	n	26	26	26
BL	n	26	26	26
	MW (SD)	5,119 (1,1717)	6,114 (2,0308)	5,829 (2,2084)
	Median (Min; Max)	5,246 (3,50; 7,57)	5,501 (3,73; 10,37)	5,235 (3,61; 12,46)
Woche 12	n	18	20	22
	MW (SD)	4,173 (1,5741)	4,376 (2,0487)	3,522 (1,4834)
	Median (Min; Max)	4,071 (1,29; 6,71)	3,714 (2,17; 10,17)	3,464 (1,17; 7,43)
Durchschnitt über die DBT	n	26	26	26
	MW (SD)	4,686 (1,3237)	4,761 (1,9923)	4,080 (1,5499)
	Median (Min; Max)	4,554 (2,45; 7,12)	4,375 (1,96; 10,37)	3,756 (1,36; 8,93)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	26	26	26
	MW (SD)	-0,433 (0,7415)	-1,353 (1,2927)	-1,749 (1,3947)
	Median (Min; Max)	-0,270 (-1,73; 0,80)	-1,338 (-4,77; 1,520)	-1,513 (-6,66; 0,00)
ULN unbekannt				
Patienten mit ULN unbekannt	n	7	7	7
BL	n	7	7	7
	MW (SD)	5,237 (1,9928)	6,541 (3,0974)	5,177 (0,8015)
	Median (Min; Max)	5,059 (3,57; 9,00)	5,571 (3,52; 12,97)	5,333 (3,62; 6,14)
Woche 12	n	7	6	4
	MW (SD)	4,129 (2,6915)	3,758 (1,4101)	3,929 (1,4960)
	Median (Min; Max)	3,857 (1,43; 8,14)	3,643 (2,33; 6,00)	3,857 (2,57; 5,43)
Durchschnitt über die DBT	n	7	7	7
	MW (SD)	4,077 (2,4324)	5,029 (2,5589)	3,932 (1,4402)
	Median (Min; Max)	3,614 (1,68; 8,06)	4,381 (2,51; 10,33)	3,500 (2,32; 6,14)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	7	7	7
	MW (SD)	-1,160 (0,9650)	-1,512 (0,6055)	-1,245 (1,1068)
	Median (Min; Max)	-1,552 (-2,15; 0,18)	-1,249 (-2,64; -1,01)	-0,857 (3,20; 0,00)
Region				
Europa				
Patienten aus Europa	n	27	28	28
BL	n	27	28	28
	MW (SD)	5,340 (1,4341)	5,903 (2,0925)	5,914 (2,1660)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
	Median (Min; Max)	5,400 (3,50; 9,00)	5,277 (3,89; 12,97)	5,310 (3,62; 12,46)
Woche 12	n	20	25	25
	MW (SD)	4,158 (1,9514)	4,385 (1,9348)	3,573 (1,3599)
	Median (Min; Max)	3,988 (1,43; 8,14)	3,857 (2,33; 10,17)	3,500 (1,17; 7,43)
Durchschnitt über die DBT	n	27	28	28
	MW (SD)	4,658 (1,6970)	4,585 (1,8980)	4,033 (1,4897)
	Median (Min; Max)	4,548 (1,68; 8,06)	3,994 (1,96; 10,33)	3,845 (1,36; 8,93)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	27	28	28
	MW (SD)	-0,682 (0,8768)	-1,317 (1,0021)	-1,881 (1,4077)
	Median (Min; Max)	-0,614 (-2,65; 0,43)	-1,399 (-2,67; 1,52)	-1,696 (-6,66; 0,00)
Nordamerika				
Patienten aus Nordamerika	n	15	15	14
BL	n	15	15	14
	MW (SD)	4,904 (1,2576)	5,938 (1,7210)	5,824 (1,6989)
	Median (Min; Max)	4,455 (3,69; 8,10)	5,571 (3,52; 9,42)	5,946 (3,61; 9,73)
Woche 12	n	12	11	10
	MW (SD)	4,427 (2,0920)	4,022 (1,6768)	4,431 (2,6739)
	Median (Min; Max)	4,071 (1,29; 9,29)	3,857 (2,00; 6,86)	3,929 (1,67; 10,50)
Durchschnitt über die DBT	n	15	15	14
	MW (SD)	4,443 (1,6268)	4,415 (1,8240)	5,058 (2,2050)
	Median (Min; Max)	3,889 (2,45; 8,65)	4,455 (2,14; 8,74)	5,071 (2,59; 10,31)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	15	15	14
	MW (SD)	-0,461 (0,7660)	-1,522 (1,7151)	-0,766 (0,8016)
	Median (Min; Max)	-0,543 (-1,73; 0,80)	-1,216 (-6,06; 1,63)	-0,740 (-2,26; 0,58)
Übrige Welt				
Patienten aus übrigen Welt	n	3	2	3
BL	n	3	2	3
	MW (SD)	5,425 (1,1350)	9,750 (0,8768)	4,706 (0,8032)
	Median (Min; Max)	5,167 (4,44; 6,67)	9,750 (9,13; 10,37)	4,393 (4,11; 5,62)
Woche 12	n	3	1	2
	MW (SD)	5,175 (2,1594)	3,714 (-)	4,071 (1,3132)
	Median (Min; Max)	4,000 (3,86; 7,67)	3,714 (3,71; 3,71)	4,071 (3,14; 5,00)
Durchschnitt über die DBT	n	3	2	3
	MW (SD)	4,523 (0,9774)	7,364 (4,2520)	4,002 (0,9760)
	Median (Min; Max)	4,398 (3,61; 5,56)	7,364 (4,36; 10,37)	3,566 (3,32; 5,12)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	3	2	3
	MW (SD)	-0,902 (0,7755)	-2,387 (3,3752)	-0,704 (0,3198)
	Median (Min; Max)	-1,110 (-1,55; -0,04)	-2,387 (-4,77; 0,00)	-0,541 (-1,07; -0,50)

Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45

ULN: oberer Wert des Normalbereiches (*upper limit of normal*), J: Jahre, BL: Baseline, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

Bezüglich der Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter und 5-HIES (Urin) zeigten sich in den Behandlungsarmen mit Telotristatethyl jeweils eine größere durchschnittliche Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo. Der gleiche Trend war in den Regionen Europa und Nordamerika zu beobachten. In der dritten Kategorie der Regionen (übrige Welt) gab es zu wenig Patienten, um eine Aussage treffen zu können.

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse „Patienten, die bei Studieneintritt eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten“ für den primären Endpunkt „Stuhlfrequenz“ sowie die sekundären Endpunkte „Flush-Episoden“, Abdomineller Schmerz“ und „5-HIES (Urin)“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Patienten (ITT)	n/N	**30/45**	**40/45**	**33/45**
Patienten (PP)	n/N	**27/39**	**37/42**	**28/39**
Stuhlfrequenz (PP-Population)				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	27	37	28
	MW (SD)	-0,668 (0,8183)	-1,498 (1,4342)	-1,604 (1,3563)
	Median (Min; Max)	-0,774 (-2,65; 0,80)	-1,461 (-6,06; 1,63)	-1,291 (-6,66; 0,00)
	MWD (T-P)		-0,830	-0,936
	[95 % KI]		[-1,444; -0,215]	[-1,544; -0,327]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		-0,812	-0,737
	[97,5 % KI]		[-1,410; -0,215]	[-1,309; -0,214]
	p-Wert		0,004	0,004
Tägliche Flush-Episoden (ITT-Population)				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	30	40	33
	MW (SD)	0,069 (1,1522)	-0,220 (1,3313)	-0,572 (1,4125)
	Median (Min; Max)	-0,030 (-1,92; 5,14)	0,000 (-5,14; 3,25)	-0,069 (-6,12; 1,44)
	MWD (T-P)		-0,289	-0,640
	[95 % KI]		[-0,895; 0,317]	[-1,294; 0,013]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		0,017	-0,062
	[97,5 % KI]		[-0,472; 0,348]	[-0,668; 0,188]
	p-Wert		0,60	0,49
Abdomineller Schmerz (11-stufige NRS) (ITT-Population)				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	30	40	33
	MW (SD)	-0,042 (0,8522)	-0,544 (1,4907)	-0,397 (1,1452)
	Median (Min; Max)	-0,020 (-1,56; 2,84)	-0,243 (-7,48; 1,95)	0,000 (-4,33; 1,44)
	MWD (T-P)		-0,503	-0,355
	[95 % KI]		[-1,109; 0,104]	[-0,868; 0,158]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		-0,204	-0,119
	[97,5 % KI]		[-0,663; 0,155]	[-0,603; 0,309]
	p-Wert		0,20	0,65
5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden) (ITT-Population)				
Baseline	n	30	38	33
	MW (SD)	62,780 (105,9524)	93,768 (119,4719)	67,891 (103,9626)
	Median (Min; Max)	26,100 (0,00; 517,50)	67,000 (2,20; 637,80)	28,500 (0,00; 454,00)
Woche 12	n	21	30	23

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Patienten (ITT)	n/N	**30/45**	**40/45**	**33/45**
Patienten (PP)	n/N	**27/39**	**37/42**	**28/39**
	MW (SD)	56,633 (72,1265)	48,803 (64,9244)	32,091 (63,1656)
	Median (Min; Max)	25,200 (3,00; 310,0)	21,500 (0,00; 256,50)	13,300 (0,80; 307,00)
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	20	29	23
	MW (SD)	16,414 (38,2893)	-44,228 (85,9874)	-51,000 (76,8315)
	Median (Min; Max)	2,400 (-10,00; 155,00)	-23,000 (-458,60; 20,00)	-18,000 (-301,00; 3,50)
	MWD (T-P)		-60,642	-67,414
	[95 % KI]		[-101,068; -20,215]	[-104,914; -29,915]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		-36,000	-36,200
	[97,5 % KI]		[-69,000; -12,000]	[-67,400; -12,300]
	p-Wert		<0,001	<0,001

NRS: Numerische Ratingskala; BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin; ITT: *Intention-to-treat*, PP: P*er Protocol*

a: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Mit Amendment 1 (18.05.2015) wurden weitere Subgruppenanalysen für Patienten, die bei Studieneintritt eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten, für ausgewählte Endpunkte aufgenommen und durchgeführt. Zu dieser Subgruppe zählten 30 Patienten aus dem Placebo-Arm, 40 Patienten aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und 33 Patienten aus dem 500 mg Behandlungsarm.

Die Ergebnisse für Patienten, die eine stabile Dosis Octreotid bei Studieneintritt erhalten haben, waren vergleichbar mit der Gesamtpopulation. Auch zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen (7 Sensitivitätsanalysen analog zum primären Endpunkt der Studie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) unterstützen die Ergebnisse der primären Auswertung.

Wie auch in der Gesamtpopulation zeigten die Ergebnisse der Subgruppenauswertung keine statistisch signifikante Reduktion in den Endpunkten Flush-Episoden und abdominelle Schmerzen.

Die Ergebnisse für Patienten, die eine stabile Dosis Octreotid erhielten, zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) zu Woche 12 in beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse „durchschnittliche tägliche Flush-Frequenz von mindestens 2 Episoden pro Tag zu Baseline“ für den sekundären Endpunkt „Flush-Episoden“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anzahl Patienten	n	13	20	19
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	13	20	19
	MW (SD)	-0,399 (2,0916)	-0,823 (1,7775)	-1,345 (1,7039)
	Median (Min; Max)	-0,888 (-3,64; 5,14)	-0,768 (-5,14; 3,25)	-1,512 (-6,12; 1,30)
	MWD (T-P)		-0,424	-0,947
	[95 % KI]		[-1,809; 0,960]	[-2,320; 0,427]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		-0,102	-0,738
	[97,5 % KI]		[-1,648; 1,097]	[-2,084; 0,889]
	p-Wert		0,92	0,22

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Für den sekundären Endpunkt „Flush-Episoden“ wurde die Auswertung „Durchschnittliche tägliche Flush-Frequenz von mindestens 2 Episoden pro Tag zu Baseline“ mit dem Amendment 1 (18.05.2015) aufgenommen. In dieser Subgruppenauswertung zeigte sich für Telotristatethyl keine statistisch signifikante Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse „durchschnittliche Bewertung der abdominellen Schmerzen von mindestens 3 auf der 11-stufigen NRS zu Baseline“ für den sekundären Endpunkt „abdominelle Schmerzen“ aus RCT (TELESTAR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=45	Telotristatethyl 250 mg N=45	Telotristatethyl 500 mg N=45
Anzahl Patienten	n	17	17	18
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	17	17	18
	MW (SD)	-0,832 (1,3823)	-1,232 (2,0215)	-0,991 (1,3434)
	Median (Min; Max)	-0,342 (-3,79; 0,92)	-0,702 (-7,48; 1,17)	-0,591 (-4,33; 0,90)
	MWD (T-P)		-0,339	-0,159
	[95 % KI]		[-1,609; 0,810]	[-1,097; 0,778]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		-0,246	-0,214
	[97,5 % KI]		[-1,308; 1,061]	[-1,188; 0,905]
	p-Wert		0,69	0,83

BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

a: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Für den sekundären Endpunkt „abdominelle Schmerzen“ wurde die Auswertung „Durchschnittliche Bewertung der abdominellen Schmerzen von mindestens 3 auf der 11-stufigen NRS zu Baseline“ mit dem Amendment 1 (18.05.2015) aufgenommen. In dieser Subgruppenauswertung zeigte sich für Telotristatethyl keine statistisch signifikante Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-116).

4.3.1.3.2.1.2 Ergebnisse TELECAST

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Baseline 5-HIES (Urin) und Region) für den primären Endpunkt „5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden)“ aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Alter				
< 65 Jahre				
Patienten < 65 J	n	12	14	15
BL	n	12	14	15
	MW (SD)	116,475 (155,6424)	81,350 (65,8192)	61,180 (85,8652)
	Median (Min; Max)	25,800 (3,20; 439,30)	80,100 (2,30; 196,20)	34,300 (0,40; 332,30)
Woche 12	n	8	12	12
	MW (SD)	186,625 (269,1830)	40,175 (45,5372)	9,883 (8,0883)
	Median (Min; Max)	38,900 (5,40; 762,70)	31,900 (2,60; 166,70)	8,300 (1,60; 27,70)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	8	12	12
	MW (SD)	45,288 (144,9033)	-37,800 (49,8716)	-63,533 (90,0612)
	Median (Min; Max)	1,750 (-76,50; 393,70)	-23,900 (-149,10; 29,30)	-32,200 (-319,80; -0,80)
≥ 65 Jahre				
Patienten ≥ 65 J	n	14	11	10
BL	n	14	11	10
	MW (SD)	52,436 (47,8036)	92,600 (85,1961)	73,350 (97,6112)
	Median (Min; Max)	32,150 (5,00; 137,90)	91,700 (6,00; 279,40)	41,550 (0,60; 320,20)
Woche 12	n	14	5	7
	MW (SD)	82,507 (87,5580)	28,900 (37,4068)	14,786 (17,5366)
	Median (Min; Max)	41,500 (6,00; 237,70)	8,800 (2,30; 91,90)	4,300 (0,80; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	14	5	7
	MW (SD)	30,071 (67,8988)	-18,840 (19,0709)	-43,029 (32,0551)
	Median (Min; Max)	2,050 (-14,60; 225,60)	-10,700 (-50,30; -3,70)	-35,900 (-110,50; -5,30)
Geschlecht				
Weiblich				
Weibliche Patienten	n	13	11	10
BL	n	13	11	10
	MW (SD)	45,523 (69,1318)	89,218 (71,7577)	62,990 (99,5247)
	Median (Min; Max)	12,700 (3,20;	91,700 (6,00;	34,150 (0,40;

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
		225,00)	196,20)	332,30)
Woche 12	n	9	6	7
	MW (SD)	70,411 (97,8338)	49,867 (60,7483)	7,643 (5,9008)
	Median (Min; Max)	14,000 (5,40; 237,70)	32,900 (2,30; 166,70)	7,800 (1,40; 17,40)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	9	6	7
	MW (SD)	34,322 (78,4090)	-21,350 (39,9733)	-77,014 (110,8509)
	Median (Min; Max)	2,100 (-11,70; 225,60)	-16,850 (-89,70; 29,30)	-35,600 (-319,80; -5,30)
Männlich				
Männliche Patienten	n	13	14	15
BL	n	13	14	15
	MW (SD)	118,462 (138,6681)	84,007 (77,4709)	68,087 (84,7508)
	Median (Min; Max)	63,000 (11,0; 439,30)	66,900 (2,30; 279,40)	43,100 (0,60; 320,20)
Woche 12	n	13	11	12
	MW (SD)	154,954 (213,5971)	29,764 (29,7237)	14,000 (14,4148)
	Median (Min; Max)	48,400 (6,20; 762,70)	16,000 (2,60; 91,90)	8,450 (0,80; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	13	11	12
	MW (SD)	36,492 (115,0658)	-38,155 (45,8223)	-43,708 (41,1355)
	Median (Min; Max)	1,600 (-76,50; 393,70)	-18,300 (-149,10; 0,50)	-36,80 (-139,40; -0,80)
5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung				
≤ ULN				
Patienten mit ≤ ULN	n	9	5	8
BL	n	9	5	8
	MW (SD)	9,167 (3,5281)	7,620 (4,5833)	5,075 (3,9773)
	Median (Min; Max)	10,300 (3,20; 13,00)	7,300 (2,30; 14,90)	4,750 (0,40; 10,90)
Woche 12	n	7	4	4
	MW (SD)	39,800 (87,2731)	4,600 (4,0719)	2,100 (0,5292)
	Median (Min; Max)	7,000 (5,40; 237,70)	2,700 (2,30; 10,70)	2,200 (1,40; 2,60)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	7	4	4
	MW (SD)	31,300 (85,7428)	-3,100 (2,4590)	-5,150 (3,1607)
	Median (Min; Max)	2,000 (-5,60; 225,60)	-3,950 (-5,00; 0,50)	-5,750 (-8,30; -0,80)
> ULN				
Patienten mit > ULN	n	17	18	17

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
BL	n	17	18	17
	MW (SD)	120,547 (124,8937)	104,339 (71,3221)	94,741 (95,5286)
	Median (Min; Max)	80,900 (16,60; 439,30)	96,950 (15,30; 279,40)	53,800 (16,80; 332,30)
Woche 12	n	15	11	15
	MW (SD)	157,967 (198,1567)	48,573 (47,1766)	14,207 (12,5628)
	Median (Min; Max)	102,400 (14,00; 762,70)	45,300 (4,80; 166,70)	11,500 (0,80; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	15	11	15
	MW (SD)	37,613 (108,1630)	-33,455 (35,7784)	-69,533 (77,5173)
	Median (Min; Max)	4,600 (-76,50; 393,70)	-29,500 (-89,70; 29,30)	-38,800 (-319,80; -15,20)
ULN unbekannt				
Patienten mit ULN unbekannt	n	0	2	0
BL	n	0	2	0
	MW (SD)		120,650 (62,8618)	
	Median (Min; Max)		120,650 (76,20; 165;10)	
Woche 12	n	0	2	0
	MW (SD)		36,950 (29,6278)	
	Median (Min; Max)		36,950 (16,00; 57,90)	
Veränderung zu BL in Woche 12	n	0	2	0
	MW (SD)		-83,700 (92,4896)	
	Median (Min; Max)		-83,700 (-149,10; -18,30)	
Baseline Stuhlfrequenz (≥ 4 und < 4)				
Baseline Stuhlfrequenz ≥ 4				
Patienten aus Europa	n	0	1	4
BL	n	0	1	4
	MW (SD)		15,300 (-)	30,425 (48,0461)
	Median (Min; Max)		15,300 (15,30; 15,30)	9,450 (0,60; 102,20)
Woche 12	n	0	1	2
	MW (SD)		8,800 (-)	5,200 (3,6770)
	Median (Min; Max)		8,800 (8,80; 8,80)	5,200 (2,60; 7,80)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	0	1	2
	MW (SD)		-6,500 (-)	-51,350 (60,8819)
	Median (Min; Max)		-6,500 (-6,50; -6,50)	-51,350

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
				(-94,40; -8,30)
Baseline Stuhlfrequenz < 4				
Patienten aus Nordamerika	n	25	24	21
BL	n	25	24	21
	MW (SD)	85,00 (114,8906)	89,258 (73,5529)	72,833 (94,0457)
	Median (Min; Max)	31,300 (3,20; 439;30)	87,600 (2,30; 279,40)	43,100 (0,40; 332,30)
Woche 12	n	21	16	17
	MW (SD)	125,676 (180,1459)	38,613 (43,2198)	12,418 (12,6652)
	Median (Min; Max)	45,600 (5,40; 762,70)	26,550 (2,30; 166,70)	8,800 (0,80; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	21	16	17
	MW (SD)	37,200 (101,7139)	-33,831 (44,2564)	-56,524 (76,4406)
	Median (Min; Max)	2,000 (-76,50; 393,70)	-20,650 (-149,10; 29,30)	-35,900 (-319,80; -0,80)
Tägliche Stuhlkonsistenz ≥ 5 bzw. < 5 auf der *Bristol Stool From Scale* für ≥ 50 % der Tage während der Run-In-Phase				
Tägliche Stuhlkonsistenz < 5 für ≥ 50 % der Tage				
Patienten mit Stuhlfrequenz < 5	n	9	5	6
BL	n	9	5	6
	MW (SD)	87,867 (138,2845)	87,720 (115,9072)	34,617 (21,5667)
	Median (Min; Max)	20,700 (5,00; 439,30)	18,000 (7,60; 279,40)	39,800 (2,80; 63,50)
Woche 12	n	9	4	6
	MW (SD)	113,044 (129,1919)	28,150 (27,2984)	9,050 (11,2110)
	Median (Min; Max)	48,400 (7,00; 362,80)	27,100 (2,60, 55,80)	3,000 (0,80; 27,60)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	9	4	6
	MW (SD)	25,178 (89,0667)	-11,650 (36,8742)	-25,567 (14,9362)
	Median (Min; Max)	-5,600 (-76,50; 225,60)	-7,850 (-60,20; 29,30)	-31,150 (-39,20; -0,80)
Tägliche Stuhlkonsistenz ≥ 5 für ≥ 50 % der Tage				
Patienten mit Stuhlfrequenz ≥ 5	n	17	20	19
BL	n	17	20	19
	MW (SD)	78,882 (102,8412)	85,945 (63,2169)	75,974 (99,9263)
	Median (Min; Max)	31,300 (3,20; 369,00)	87,600 (2,30; 196,20)	43,100 (0,40; 332,30)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Woche 12	n	13	13	13
	MW (SD)	125,438 (209,7075)	39,538 (46,7470)	12,862 (12,8620)
	Median (Min; Max)	34,600 (5,40; 762,70)	18,500 (2,30; 166,70)	8,800 (1,40; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	13	13	13
	MW (SD)	42,823 (109,1527)	-38,554 (44,5246)	-70,015 (85,6441)
	Median (Min; Max)	2,200 (-11,30; 393,70)	-23,000 (-149,10; 0,50)	-38,800 (-319,80; -5,30)
Durchschnittliche tägliche Flush-Frequenz während der Run-In-Phase (≥ 2 oder < 2)				
Flush-Frequenz zu Baseline ≥ 2				
Patienten mit Flush-Frequenz ≥ 2	n	16	12	10
BL	n	16	12	10
	MW (SD)	112,169 (135,6752)	75,750 (66,7921)	85,140 (93,8375)
	Median (Min; Max)	55,900 (3,20; 439,30)	56,800 (2,30; 180,60)	57,400 (6,70; 320,20)
Woche 12	n	13	7	8
	MW (SD)	172,362 (212,3576)	35,871 (29,9706)	15,925 (15,6299)
	Median (Min; Max)	103,200 (5,40; 762,70)	34,600 (2,80; 91,90)	12,600 (1,40; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	13	7	8
	MW (SD)	53,385 (124,6804)	-21,157 (38,6494)	-46,188 (37,8375)
	Median (Min; Max)	2,200 (-76,50; 393,70)	-10,700 (-89,70; 29,30)	-36,800 (-110,50; -5,30)
Flush-Frequenz zu Baseline < 2				
Patienten mit Flush-Frequenz < 2	n	9	13	15
BL	n	9	13	15
	MW (SD)	36,700 (31,3724)	96,038 (80,6433)	53,320 (86,4108)
	Median (Min; Max)	31,300 (8,40; 107,00)	91,200 (6,00; 279,40)	34,00 (0,40; 332,30)
Woche 12	n	8	10	11
	MW (SD)	49,813 (69,2056)	37,550 (51,0498)	8,555 (8,4356)
	Median (Min; Max)	27,950 (6,00; 216,40)	12,400 (2,30; 166,70)	4,300 (0,80; 27,70)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	8	10	11
	MW (SD)	10,900 (40,4145)	-39,970 (46,7410)	-63,100 (92,6815)
	Median (Min; Max)	-0,400 (-14,60; 109,40)	-23,900 (-149,10; -3,70)	-35,600 (-319,80; -0,80)
Durchschnittliche tägliche Bewertung der abdominellen Schmerzen während der Run-In-Phase (≥ 3 oder				

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
< 3)				
Abdominelle Schmerzen zu Baseline < 3				
Patienten mit Schmerzen < 3	n	21	22	18
BL	n	21	22	18
	MW (SD)	91,814 (122,3730)	89,482 (71,4017)	80,822 (99,3904)
	Median (Min; Max)	31,300 (3,20; 439,30)	87,600 (7,30; 729,40)	44,050 (2,60; 332,30)
Woche 12	n	17	15	16
	MW (SD)	138,129 (193,7841)	41,433 (43,2497)	13,144 (12,7098)
	Median (Min; Max)	48,400 (5,40; 762,70)	34,600 (2,60; 166,70)	10,150 (1,40; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	17	15	16
	MW (SD)	40,418 (111,6580)	-36,307 (44,6798)	-57,606 (78,8128)
	Median (Min; Max)	1,600 (-76,50; 393,70)	-23,000 (-149,10; 29,30)	-35,900 (-319,80; -0,80)
Abdominelle Schmerzen zu Baseline ≥ 3				
Patienten mit Schmerzen ≥ 3	n	4	3	7
BL	n	4	3	7
	MW (SD)	49,225 (61,0983)	62,967 (101,8903)	28,057 (36,2727)
	Median (Min; Max)	27,000 (5,00; 137,90)	6,000 (2,30; 180,60)	10,900 (0,40; 102,20)
Woche 12	n	4	2	3
	MW (SD)	72,750 (107,0418)	2,550 (0,3536)	3,733 (3,6350)
	Median (Min; Max)	26,500 (7,00; 231,00)	2,550 (2,30; 2,80)	2,600 (0,80; 7,80)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	4	2	3
	MW (SD)	23,525 (46,5848)	-1,600 (2,9698)	-47,300 (43,6178)
	Median (Min; Max)	3,300 (-5,60; 93,10)	-1,600 (-3,70; 0,50)	-39,200 (-94,40; -8,30)
Anteil der Tage mit Übelkeit während der Run-In-Phase (≥ 20 % oder < 20 %)				
Übelkeit während Run-In-Phase von ≥ 20 %				
Patienten mit Übelkeit ≥ 20 %	n	11	6	10
BL	n	11	6	10
	MW (SD)	79,400 (81,8190)	39,133 (66,1758)	62,700 (95,5935)
	Median (Min; Max)	41,000 (5,00; 225,00)	12,800 (2,30; 172,30)	37,150 (0,60; 320,20)
Woche 12	n	9	4	6
	MW (SD)	88,344 (98,7725)	13,750 (22,3676)	5,717 (6,2509)

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
	Median (Min; Max)	45,600 (6,00; 262,90)	2,700 (2,30; 47,30)	3,450 (0,80; 17,40)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	9	4	6
	MW (SD)	17,444 (33,6741)	5,275 (16,1877)	-38,267 (32,1414)
	Median (Min; Max)	4,600 (-11,30; 93,10)	-1,600 (-5,00; 29,30)	-39,000 (-94,40; -5,30)
Übelkeit < 20 %				
Patienten mit Übelkeit < 20 %	n	14	19	15
BL	n	14	19	15
	MW (SD)	89,400 (138,4633)	101,511 (70,5019)	68,280 (87,5989)
	Median (Min; Max)	25,800 (3,20; 439,30)	91,700 (7,30; 279,40)	43,100 (0,40; 332,30)
Woche 12	n	12	13	13
	MW (SD)	153,675 (223,4142)	43,969 (45,2415)	14,400 (13,4423)
	Median (Min; Max)	41,500 (5,40; 762,70)	34,600 (4,80; 166,70)	11,500 (1,60; 47,50)
Veränderung zu BL in Woche 12	n	12	13	13
	MW (SD)	52,017 (132,0110)	-43,762 (42,7601)	-64,154 (86,2789)
	Median (Min; Max)	1,450 (-76,50; 393,70)	-29,500 (-149,10; -4,20)	-35,900 (-319,80; -0,80)

ULN: oberer Wert des Normalbereiches (*upper limit of normal*), J: Jahre, BL: Baseline, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin

Bezüglich der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung, Stuhlkonsistenz, Flush-Frequenz, abdominelle Schmerzen und Übelkeit zeigte sich jeweils in den Behandlungsarmen mit Telotristatethyl eine größere durchschnittliche Reduktion in den 5-HIES (Urin)-Werten zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo.

In der Subgruppenanalyse Stuhlfrequenz zu Baseline (≥ 4 oder < 4 Stuhlgänge pro Tag) gab es in der Gruppe ≥ 4 Stuhlgänge pro Tag lediglich 4 Patienten, so dass sich keine Aussage ableiten ließ. Die Ergebnisse für Patienten mit mehr als 4 Stuhlgängen pro Tag waren vergleichbar mit den Ergebnissen der ITT-Population.

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse „Patienten, die bei Studieneintritt eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten“ für den primären Endpunkt sowie für sekundäre Endpunkte aus RCT (TELECAST) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anzahl Patienten (ITT)	n	**12**	**17**	**16**
Stuhlfrequenz				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	11	17	16
	MW (SD)	0,136 (0,2437)	-0,412 (0,7873)	-0,480 (0,5151)
	Median (Min; Max)	0,045 (-0,11; 0,51)	-0,297 (-2,04; 1,02)	-0,479 (-1,24; 0,46)
	MWD (T-P)		-0,547	-0,615
	[95 % KI]		[-1,053; -0,042]	[-0,960; -0,270]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		-0,438	-0,562
	[97,5 % KI]		[-1,011; 0,003]	[-1,042; -0,274]
	p-Wert		0,07	0,002
Tägliche Flush-Episoden				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	11	17	16
	MW (SD)	-0,335 (0,6755)	-0,085 (1,0836)	0,336 (2,5934)
	Median (Min; Max)	0,000 (-1,67; 0,52)	-0,038 (-3,04; 2,16)	0,000 (-3,67; 9,07)
	MWD (T-P)		0,250	0,671
	[95 % KI]		[-0,504; 1,004]	[-0,986; 2,328]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		0,164	0,179
	[97,5 % KI]		[-0,163; 0,783]	[-0,293; 0,983]
	p-Wert		0,49	0,53
Abdomineller Schmerz (11-stufige NRS)				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	11	17	16
	MW (SD)	-0,069 (0,8734) - 0,157 (-1,56; 1,42)	-0,085 (0,7082)	0,023 (0,8152)
	Median (Min; Max)		0,053 (-1,90; 0,77)	0,054 (-1,53; 1,64)
	MWD (T-P)		-0,017	0,092
	[95 % KI]		[-0,634; 0,600]	[-0,585; 0,768]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		0,164	0,159
	[97,5 % KI]		[-0,743; 0,626]	[-0,593; 0,733]
	p-Wert		0,39	0,67
5-HIES (Urin) (mg/24 Stunden)				
Prozentuale Veränderung zu BL zu Woche 12	n	10	10	13
	MW (SD)	10,766 (47,1916)	-47,341 (26,9730)	-74,821 (18,0796)
	Median (Min; Max)	7,713 (-43,64; 102,24)	-43,635 (-90,31; -15,04)	-74,118 (-96,24; 28,57)
	MWD (T-P)		-58,107	-85,857

	Statistik	Placebo N=26	Telotristatethyl 250 mg N=25	Telotristatethyl 500 mg N=25
Anzahl Patienten (ITT)	n	**12**	**17**	**16**
	[95 % KI]		[-94,220; -21,995]	[-115,137; -56,037]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		-50,629	-80,386
	[97,5 % KI]		[-94,516; -19,243]	[-113,104; -46,840]
	p-Wert		0,023	<0,001
Stuhlkonsistenz				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	11	17	16
	MW (SD)	0,078 (0,4753)	-0,091 (0,7809)	-0,747 (0,9618)
	Median (Min; Max)	0,000 (-0,71; 0,88)	-0,041 (-1,34; 2,22)	-0,299 (-2,56; 0,50)
	MWD (T-P)		-0,169	-0,824
	[95 % KI]		[-0,710; 0,372]	[-1,472; -0,176]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		-0,172	-0,582
	[97,5 % KI]		[-0,659; 0,222]	[-1,512; -0,087]
	p-Wert		0,45	0,020
Frequenz der *rescue short-acting* Somatostatin-Analoga (Anzahl/Tag)				
Veränderung zu BL gemittelt über die DBT	n	11	17	16
	MW (SD)	-0,001 (0,0681)	-0,095 (0,4303)	0,027 (0,1074)
	Median (Min; Max)	0,000 (-0,14; 0,16)	0,000 (-1,76; 0,09)	0,000 (-0,06; 0,42)
	MWD (T-P)		-0,094	0,028
	[95 % KI]		[-0,364; 0,177]	[-0,048; 0,104]
Primäre Analyse [a]	HLE (T-P)		0,000	0,000
	[97,5 % KI]		[0,000; 0,000]	[0,000; 0,031]
	p-Wert		0,66	0,30

NRS: Numerische Ratingskala; BL: Baseline, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MWD: Mittelwertdifferenz, HLE: Hodges-Lehmann Estimator der Behandlungsdifferenz, H`g: Hedges`g, T: Telotristatethyl, P: Placebo, KI: Konfidenzintervall, DBT: doppelblinde Studienphase (*double-blind treatment*), 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin; ITT: *Intention-to-treat*, PP: P*er Protocol*

a: blocked 2-sample Wilcoxon-Rank-Sum-Test (d. h. van Elteren Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung

Als weitere Subgruppenanalyse wurden für ausgewählte Endpunkte Patienten betrachtet, die eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms bei Studieneintritt erhalten haben. Hierbei handelt es sich um 12 Patienten aus dem Placebo-Arm, 17 Patienten aus dem Telotristatethyl 250 mg-Arm und 16 Patienten aus dem 500 mg-Behandlungsarm.

Die Ergebnisse dieser Subgruppenauswertung für den Endpunkte Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz waren vergleichbar mit den Ergebnissen der ITT-Population. Es zeigte sich ein Trend für eine größere Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im 250 mg-Behandlungsarm und eine statistisch signifikante Reduktion für den 500 mg-Arm.

Die Ergebnisse für Patienten, die eine stabile Dosis Octreotid zu Studienbeginn erhalten haben, für die Endpunkte Flush-Episoden, abdominelle Schmerzen und Frequenz der *rescue short-acting* Somatostatin-Analoga zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse waren konsistent mit den Ergebnissen der ITT-Population.

Die Ergebnisse der Subgruppenauswertung für den Endpunkt Stuhlkonsistenz zeigte, wie auch die Auswertung der ITT-Population, eine statistisch signifikante Verbesserung im Telotristatethyl 500 mg-Arm im Vergleich zu Placebo.

Die Ergebnisse der Subgruppenauswertung für den Endpunkte 5-HIES (Urin) waren konsistent mit der primären Auswertung (ITT-Population). Die Ergebnisse der ergänzenden Auswertung waren jedoch entgegengesetzt zu den Ergebnissen der ITT-Population: Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Telotristatethyl 250 mg-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo, wobei die absolute Veränderung zu Baseline statistisch nicht signifikant war. In der ITT-Population war der entgegengesetzte Fall zu beobachten.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basieren auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien TELESTAR und TELECAST. Es wurden die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

Stuhlfrequenz

In der Studie TELESTAR zeigte sich unter Verwendung von Telotristatethyl gemittelt über die doppelblinden Studienphase im Vergleich zu Baseline eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo (HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,812 [-1,256; -0,280] <0,001 und H`g [95 % KI]: -0,711 [-1,137; -0,285]). Im Vergleich von Baseline zu Woche 12 zeigte sich der gleiche Trend (HLE [97,5 % KI] p-Wert, absolute Änderung: -0,623 [-1,321; -0,015] 0,09 sowie prozentuale Änderung (HLE [95 % KI] p-Wert): -8,405 [-21,422; 3,960] 0,19). Auch in der Studie

TELECAST ergab sich mit Telotristatethyl im Vergleich mit Placebo für die Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die doppelblinde Studienphase eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion im Vergleich zu Baseline (HLE [95 % KI] p-Wert: -0,452 [-0,719; -0,173] 0,004 und H` g [95 % KI]: -0,911 [-1,494; -0,329]). Gleiches galt für die Betrachtung des Vergleichs Telotristatethyl und Placebo im Vergleich von Baseline zu Woche 12 ((absolute Veränderung: HLE [95 % KI] p-Wert: -0,859 [-1,388; -0,236] 0,002 und H`g [95 % KI]: -1,068 [-1,788; -0,349]; prozentuale Veränderung: HLE [95 % KI] p-Wert: -33,324 [-50,328; -8,050] 0,004 und H`g [95 % KI]: -0,971 [-1,683; -0,259]).

Mehr als doppelt so viel Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, zeigten in der Studie TELESTAR eine dauerhafte Response, die definiert war als der Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase (Responder Placebo: n=9, 20 %, Responder Telotristatethyl: n=20, 44,4 %; RR [95 % KI] p-Wert: 2,22 [1,138; 4,34] 0,011). In der Studie TELECAST gab es keinen Patienten mit einer dauerhaften Response im Placebo-Arm und 10 Patienten im Telotristatethyl-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (Responder Placebo: 0, Responder Telotristatethyl: n=10, 40 %; RR [95 % KI] p-Wert: 21,82 [1,348; 353,34] 0,030).

Bei der Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge bzw. einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag in der Studie TELESTAR zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,183 [0,055; 0,298] 0,007 bzw. 0,198 [0,060; 0,345] 0,010). Die Ergebnisse waren für die Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag klinisch relevant (H`g [95 % KI]: 0,630 [0,207; 1,054]). In der Studie TELECAST zeigte sich für die Auswertung des durchschnittlichen Anteils der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Telotristatethyl (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,250 [0,074; 0,440] <0,001, H`g [95 % KI]: 1,135 [0,538; 1,732]). Für die Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage einer Reduktion von durchschnittlich ≥ 1,5 Stuhlgängen pro Tag ergab sich der gleiche Trend (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,016 [0,000; 0,119] 0,055).

In der Studie TELESTAR ergab die Auswertung der Ereigniszeitanalyse „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (HR [95 % KI] p-Wert: 2,29 [1,32; 4,10] 0,004). Die Ergebnisse der Auswertung für die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ waren nicht aussagekräftig, da nur zwei Patienten aus dem Placebo-Arm das Ereignis erreichten. In der Studie TELECAST ergab sich für die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ ebenfalls ein statistisch signifikanter und

klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (HR [95% KI] p-Wert: 3,91 [1,59; 11,00] 0,003). In der „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verschlechterung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ hingegen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (HR [95% KI] p-Wert: 0,53 [0,18; 1,41] 0,18).

Flush-Episoden

Telotristatethyl führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung in der Anzahl der täglichen Flush-Episoden im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [97,5 % KI] p-Wert: 0,036 [-0,230; 0,330] 0,39) und TELECAST, HLE [95 % KI] p-Wert: (0,105 [-0,173; 0,614] 0,67). Fehlende statistisch signifikante Ergebnisse lassen sich zum Teil durch die bereits sehr niedrigen Baseline-Werte erklären. So hatten nicht alle Patienten zu Baseline Flush-Episoden bzw. nur sehr wenige Flush-Episoden.

Abdominelle Schmerzen

Telotristatethyl führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung in der Bewertung der abdominellen Schmerzen im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,168 [-0,541; 0,224] 0,26) und TELECAST, HLE [95 % KI] p-Wert: (0,058 [-0,424; 0,332] 0,61). Fehlende statistisch signifikante Ergebnisse lassen sich zum Teil durch die bereits sehr niedrigen Baseline-Werte erklären. Die Mehrheit der Patienten hatte zu Baseline einen Score von unter 2 auf einer 11-stufigen NRS.

Zwingender Stuhldrang

Für den Endpunkt Anteil der Tage mit zwingendem Stuhldrang zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsgruppen Placebo und Telotristatethyl in den Studien TELESTAR (HLE [95 % KI] p-Wert: -0,024 [-0,158; 0,021] 0,35) und TELECAST (-0,043 [-0,226; 0,078] 0,68).

Übelkeit

Übelkeit wurde anhand einer 4-stufigen Skala bewertet (0 = keine bis 3 = schwerwiegende Übelkeit). Die Behandlung mit Telotristatethyl führte zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden im „Anteil der Tage mit Übelkeit gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,009 [-0,084; 0,107] 0,69) und TELECAST (-0,024 [-0,179; 0,012] 0,21). Ähnlich verhielt es sich bei der Betrachtung der „Veränderung im Empfinden einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit gemittelt über die doppelblinde Studienphase“ (HLE [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: -0,073 [-0,199; 0,007] 0,07 und TELECAST: 0,000 [-0,057; 0,109] 0,79).

Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

Für die Auswertung zur patientenberichteten Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms („Anteil der Woche mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndrom“ und „Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu

Woche 12“) ergaben sich in der Studie TELESTAR und TELECAST keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsarme Telotristatethyl und Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,000 [0,000; 0,091] 0,58 bzw. OR [95 % KI] p-Wert: 1,66 [0,59; 4,64] 0,33 sowie TELECAST: 0,000 [-0,167; 0,250] 0,52 bzw. OR [95 % KI] p-Wert: 0,77 [0,20; 3,05] 0,71).

Auch für die subjektive globale Einschätzung der Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die mittels einer 11-stufigen numerischen Ratingskala erhoben wurde, ergaben sich in der Studie TELESTAR und TELECAST gemittelt über die doppelblinde Studienphase bzw. im Vergleich zu Tag 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede (HLE [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: -0,289 [-1,167; 0,636] 0,50 bzw. -0,182 [-0,900; 0,536] 0,35 und TELECAST: -0,551 [-1,417; 0,818] 0,52 bzw. 0,023 [-2,182; 1,992] 0,33). Gleiches galt für die Betrachtung der „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 3 Punkte-Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte“ (Time-to-Event-Analyse). Diese Auswertung erfolgte in der Studie TELESTAR für die Patienten, die am Tag 6 die Frage zu einer angemessenen Linderung mit „nein“ beantwortet haben. Unter diesen Patienten gab es nur sehr wenige Patienten mit einem Event (Placebo: 5/30 (16,7 %) und Telotristatethyl 250 mg: 4/31 (12,9 %), HR [95 % KI] p-Wert: 0,71 [0,18; 2,68] 0,66). In der Studie TELECAST wurde die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Reduktion in der wöchentlichen globalen Einschätzung der Schwere der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die für mindestens 50 % der darauffolgenden Wochen der doppelblinden Studienphase andauerte“, betrachtet. Diese Auswertung erfolgte ebenfalls für die Patienten, die am Tag 6 die Frage zu einer angemessenen Linderung mit „nein“ beantwortet haben. Unter diesen Patienten gab es ebenfalls nur sehr wenige Patienten mit einem Event (Placebo: 2/8 (25 %) und Telotristatethyl 250 mg: 4/9 (44 %)). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (HR [95 % KI] p-Wert: 1,36 [0,21; 10,90] 0,98).

5-HIES (Urin)

Telotristatethyl führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo in beiden Studien TELESTAR und TELECAST. Dies galt sowohl für die Betrachtung der Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase (HLE [95 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELESTAR: -27,000 [-45,000; -12,250] <0,001, absolute Veränderung TELECAST: -33,275 [-82,750; -12,750] <0,001 und prozentuale Veränderung TELESTAR: nicht erhoben, prozentuale Veränderung TELECAST: -63,380 [-84,757; -34,512] <0,001) als auch für die absolute und prozentuale Veränderung in Woche 12 im Vergleich zu Baseline (HLE [97,5 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELESTAR: -30,100 [-55,800; -9,200] <0,001, HLE [95 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELECAST: -29,800 [-78,800; -9,200] 0,003, HLE [95 % KI] p-Wert für prozentuale Veränderung TELESTAR: -55,082 [-71,820; -40,000] <0,001, HLE [95 % KI] p-Wert für prozentuale Veränderung TELECAST: -53,955 [-84,955; -25,119] <0,001). Die prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) zu Studienwoche 12 im Vergleich zu Baseline war in der Studie TELESTAR zudem klinisch relevant (H`g [95 % KI]: -0,988 [-1,521; -0,456]).

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Behandlungsdifferenzen (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12 für Telotristatethyl vs. Placebo) für die Scores zum Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten waren in der Studie TELESTAR statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Domäne Schlaflosigkeit zeigten hingegen eine statistisch signifikante Verschlechterung für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 16,667 [0,000; 16,667] 0,013). Dieser Unterschied war jedoch klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: 0,469 [0,019; 0,919]). Die Ergebnisse der Domäne Diarrhö zeigten hingegen eine statistisch signifikante Verbesserung für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (-16,667 [-16,667; 0,000] 0,037). Dieser Unterschied war klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: -0,415 [-0,866; 0,037]).

In der Studie TELECAST ergaben sich für die Behandlungsdifferenzen (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12 für Telotristatethyl vs. Placebo) der Scores zum Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

EORTC QLQ-GI.NET21

Die Behandlungsdifferenzen (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12 für Telotristatethyl vs. Placebo) für die Scores zu endokrine Symptomskala, gastrointestinale Symptomskala, Behandlungs-assoziierte Symptomskala, soziale Funktion, Muskel- und Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/Kommunikation und Körperwahrnehmung waren für Patienten, die 250 mg Telotristatethyl erhalten haben, im Vergleich zu Placebo statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Domäne krankheitsbezogene Sorgen zeigten eine statistisch signifikante Verschlechterung bei Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 11,111 [0,000; 16,667] 0,013). Der Effekt war jedoch klinisch nicht relevant (H`g [95 % KI]: 0,529 [0,080; 0,978]).

In der Studie TELECAST ergaben sich für die Behandlungsdifferenzen (durchschnittliche Veränderung gemittelt über die doppelblinde Studienphase sowie Ergebnisse zu Woche 6 und Woche 12 für Telotristatethyl vs. Placebo) der Scores zu endokrine Symptomskala, gastrointestinale Symptomskala, Behandlungs-assoziierte Symptomskala, soziale Funktion, Muskel- und Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/Kommunikation und Körperwahrnehmung keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sicherheit

In beiden Studien TELESTAR und TELECAST ergaben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo für schwere unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,75 [0,283; 1,987] 0,563, TELECAST: 3,12 [0,347; 28,034] 0,310), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 1 [0,382; 2,619] 1, TELECAST: 0,208 [0,026; 1,658] 0,138), unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,286 [0,630; 1,301] 0,105, TELECAST: 2,080 [0,201; 21,52] 0,539), sowie für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,333 [0,036; 3,085] 0,333, TELECAST: Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.). Auch bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ergaben sich keine Sicherheitsbedenken für Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren in der Regel mild oder moderat in ihrer Intensität und vorübergehender Natur. Telotristatethyl erweist sich insgesamt als sehr sicheres und gut verträgliches Arzneimittel.

Zusatzauswertungen der dauerhaften Responder

Post-hoc Auswertungen der Studie TELESTAR zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response (eine ≥ 30 %ige Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase) statistisch signifikante Verbesserungen auch für andere patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Dies galt insbesondere für die Betrachtung der Veränderung von Baseline zu Woche 12 für die Endpunkte Stuhlfrequenz (MWD [95 % KI]: -1,69 [-2,33; -1,05]), Anzahl der täglichen Flush-Episoden (-1,47 [-2,32; -0,62]), Schwere der abdominellen Schmerzen (11-stufige NRS) (-1,59 [-2,38; -0,81]), zwingender Stuhldrang (-0,37 [-0,52; -0,21]), Übelkeit (-0,22 [-0,38; -0,07]) und 5-HIES (Urin) (-44,88 [-79,13; -10,64]). Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte sich mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens für Gesundheitszustand/Lebensqualität und Schmerz ein statistisch signifikanter Vorteil für die dauerhaften Responder (Gesundheitszustand/Lebensqualität: 12,85 [2,50; 23,19] und Schmerz: -15,46 [-29,14; -1,77]). Mittels des EORTC QLQ-GI.NET21-Fragebogens zeigte sich für die Domäne „Gastrointestinale Symptome“ ein statistisch signifikanter Vorteil für dauerhafte Responder im Vergleich von Baseline zu Woche 12 (-9,98 [-19,71; -0,24]).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Die im Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen von Telotristatethyl basieren auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien TELESTAR und TELECAST. Dabei handelt es sich um RCTs, deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.1 dargestellt werden. Ergänzend werden die Ergebnisse der offenen, zweiarmigen Langzeitstudie TELEPATH im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

Tabelle 4-127: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
TELEPATH (LX LX1606.302)	ja	ja	laufend	84 Wochen	Telotristatethyl 250 mg tid, Telotristatethyl 500 mg tid
LX LX1606.203	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen (alle 2 Wochen: Auftitrierung der Dosis)	Telotristatethyl 150 mg tid, Telotristatethyl 250 mg tid, Telotristatethyl 350 mg tid, Telotristatethyl 500 mg tid
tid: dreimal täglich ("*ter in die*")					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-127 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-127 bilden den Studienstatus zum 15.08.2017 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-127 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-128: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
LX1606.203	Bei der Studie LX1606.203 handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase II-Studie zur Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von seriell auftitrierten oral verabreichten Telotristatethyl-Dosierungen bei Patienten mit symptomatischem Karzinoid-Syndrom. Das Studiendesign sah nach einer zweiwöchigen Run-In-Phase eine sequenzielle Erhöhung der Dosen nach jeweils zwei Wochen von 150 mg auf 250 mg, auf 350 mg und schließlich 500 mg vor (jeweils 3x täglich). Bei Erreichen einer Dosis-limitierenden Toxizität sollten Patienten auf die vorherige Dosis herunter titriert werden. Bei Erreichen der maximal-tolerierten Dosis hingegen sollten Patienten die jeweilige Dosis für 4 weitere Wochen erhalten. In dieser Studie erhielten jedoch lediglich 15 Patienten die laut Fachinformation zugelassene Dosis von 250 mg (3x täglich). Aufgrund des Studiendesigns, der sehr kleinen Patientenzahl und der für die Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit sehr kurzen Studiendauer wird die Studie daher als nicht aussagekräftig für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Telotristatethyl angesehen und somit nicht im vorliegenden Dossier berücksichtigt. Die vollständigen Studienunterlagen werden jedoch mit dem Dossier eingereicht. Die Patienten dieser Studie hatten die Möglichkeit an der Langzeitstudie TELEPATH teilzunehmen. Die Ergebnisse dieser Studie werden im vorliegenden Dossier dargestellt.

Die in Tabelle 4-127 genannte Studie TELEPATH wird im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Nutzenbewertung von Xermelo® basiert auf der die Zulassung begründenden Studien TELESTAR und TELECAST. Ergänzend wurden die Ergebnisse der offenen Langzeitstudie TELEPATH dargestellt.

Zur Vollständigkeit wird dennoch eine bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Recherche, die bereits unter Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben wird, ist nicht auf RCTs eingeschränkt und erlaubt somit auch die Identifikation anderer Studientypen. Nachfolgend ist das Flussdiagramm für diese Recherche dargestellt.

Von den im Zuge einer am 15.08.2017 durchgeführten bibliographischen Studiensuche identifizierten 143 Treffer entsprach eine Publikation den Suchkriterien und beschreibt eine nicht-kontrollierte, offene Studie im Anwendungsgebiet (LX1606.203 [52]). Details zu Treffern und Ausschlussgründen der bibliografischen Recherche finden sich im folgenden Flussdiagramm.

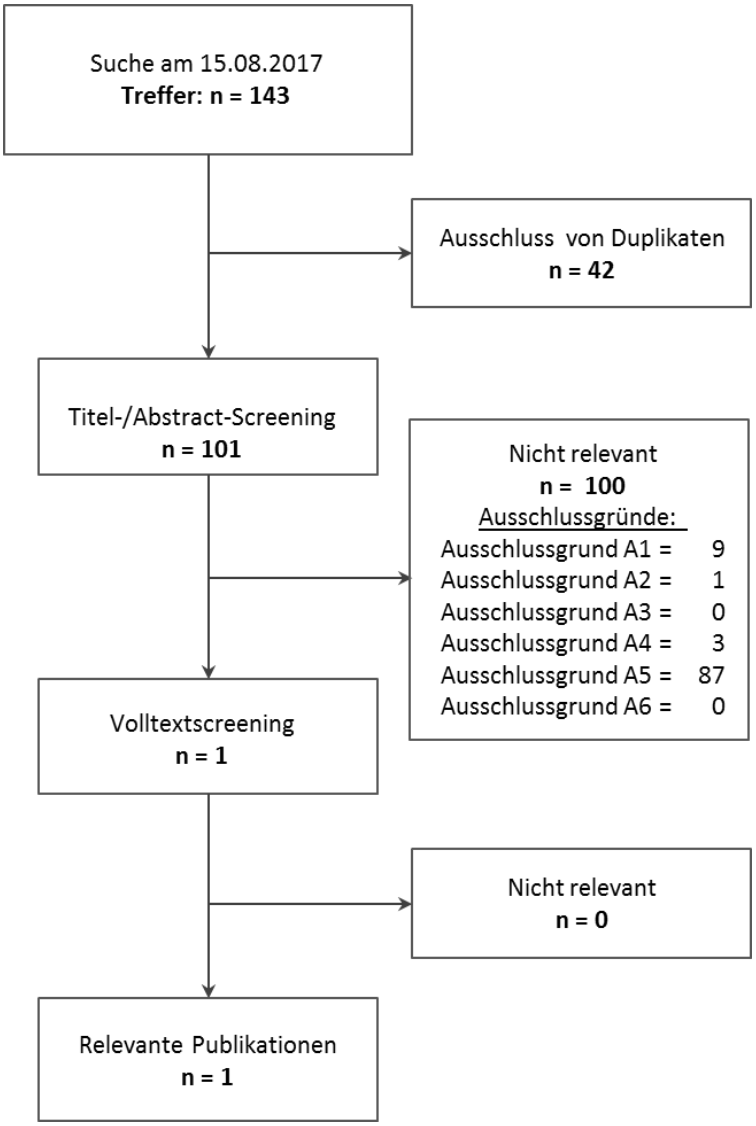

Abbildung 4-25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-127) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-129: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
TELEPATH (LX1606.302)	Clinicaltrials.gov [71] EU CTR [72] WHO ICTRP [73, 74] PharmNet.Bund [75]	ja	nein	laufend
LX1606.203	Clinicaltrials.gov [76] EU CTR [77] WHO ICTRP [78, 79] PharmNet.Bund [80]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-129 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-129 bilden den Studienstatus zum 15.08.2017 ab. Die Dokumentation der Suchstrategie und Suchtreffer bzw. ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-B und Anhang 4-D.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema

(Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-130: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
nicht-kontrolliert, zweiarmig						
TELEPATH	ja	ja	nein	ja [8]	ja [71-75]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die in der Studiensuche identifizierte Studie LX1606.203 wird (wie in Tabelle 4-128 beschrieben) aufgrund des Studiendesigns, einer sehr kleinen Patientenzahl in der zugelassenen Dosierung und der für Langzeitdaten sehr kurzen Behandlungsphase mit Telotristatethyl als nicht aussagekräftig für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens angesehen und daher nicht im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-131: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
TELEPATH (Interimsanalyse)	Offen, 2-armig, multizentrisch	Patienten ≥ 18 Jahre mit einem gut differenzierten, metastasierten NET	250 mg Telotristatethyl tid (n=10) 500 mg Telotristatethyl tid (n=56)	84 Wochen	Ort: 29 Studienzentren in USA, Kanada, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Italien, Frankreich, Spanien, Schweden, Belgien, Niederlande und Australien Studienzeitraum (Interimsanalyse): 14.01.2014 bis 16.10.2015	EORTC QLQ-C30 und GI.NET21, patientenberichtete Verbesserung der Symptome Sicherheit
tid: dreimal täglich (“*ter in die*”)						

Tabelle 4-132: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Telotristatethyl 250 mg	Telotristatethyl 500 mg	Begleitbehandlung
TELEPATH	Dreimal täglich: Telotristatethyl 250 mg (1 Tablette)	Dreimal täglich: Telotristatethyl 250 mg (2 Tabletten)	Es gab keine vorgeschriebenen Begleitbehandlungen. Patienten kamen aus den Studien TELESTAR, TELEPATH, LX1606.202 oder LX1606.203.

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Studienpopulationen (Interimsanalyse) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TELEPATH)

Gruppe	Telotristatethyl 250 mg N=10	Telotristatethyl 500 mg N=56	Gesamt N=66
n	10	56	66
Patienten (n (%)) aus:			
LX1606.202	0	3 (5,4)	3 (4,5)
LX1606.203	1 (10,0)	1 (1,8)	2 (3,0)
LX1606.301 (TELESTAR)	7 (70,0)	42 (75,0)	49 (74,2)
LX1606.303 (TELECAST)	2 (20,0)	10 (17,9)	12 (18,2)
Demographische Charakteristika (Safety-Population)			
Alter			
MW (SD)	62,4 (13,21)	61,7 (10,24)	61,8 (10,63)
Min, Max	46, 89	36, 82	36, 89
< 65 Jahre, n (%)	6 (60,0)	32 (57,1)	38 (57,6)
≥ 65 Jahre, n (%)	4 (40,0)	24 (42,9)	28 (42,4)
Geschlecht, n (%)			
männlich	5 (50,0)	30 (53,6)	35 (53,0)
weiblich	5 (50,0)	26 (46,4)	31 (47,0)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder Latino	0	1 (1,8)	1 (1,5)
Nicht hispanisch oder Latino	10 (100)	54 (96,4)	64 (97,0)
Rasse, n (%)			
Weiß	10 (100)	51 (91,1)	61 (92,4)
Schwarz oder Afroamerikaner	0	1 (1,8)	1 (1,5)
Asiat	0	0	0
Amerikanische Indianer oder Alaska nativ	0	1 (1,8)	1 (1,5)
Hawaiianer nativ oder andere pazifische Insulaner	0	0	0
Andere	0	0	0
Gewicht (kg)			

n	10	55	65
MW (SD)	71,03 (14,947)	74,71 (16,502)	74,15 (16,217)
Gebärfähiges Alter, n (%)			
Ja	1 (10,0)	4 (7,1)	5 (7,6)
Nein	4 (40,0)	22 (39,3)	26 (39,4)
Nicht zutreffend	5 (50,0)	30 (53,6)	35 (53,0)
Länder, n (%)			
USA	2 (20,0)	18 (32,1)	20 (30,3)
Australien	1 (10,0)	0	1 (1,5)
Belgien	0	2 (3,6)	2 (3,0)
Kanada	0	4 (7,1)	4 (6,1)
Frankreich	0	2 (3,6)	2 (3,0)
Deutschland	3 (30,0)	8 (14,3)	11 (16,7)
Italien	0	2 (3,6)	2 (3,0)
Niederlande	0	1 (1,8)	1 (1,5)
Spanien	0	7 (12,5)	7 (10,6)
Schweden	0	6 (10,7)	6 (9,1)
Vereinigtes Königreich	4 (40,0)	6 (10,7)	10 (15,2)
Region[a], n (%)			
Nordamerika	2 (20,0)	22 (39,3)	24 (36,4)
Europa	7 (70,0)	34 (60,7)	41 (62,1)
Andere	1 (10,0)	0	1 (1,5)

[a] Nordamerika: Kanada und USA, Europa: Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, Andere: Australien und Israel

Informationen hinsichtlich der Rasse waren nicht für 1 Patienten aus Italien und 2 Patienten aus Frankreich vorhanden; Informationen zur Ethnizität fehlten ebenfalls bei dem italienischen Patienten.

Die Zuteilung in die Behandlungsgruppe erfolgte anhand der Dosierung am Tag 1 dieser Studie.

Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten je Behandlungsgruppe.

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

TELEPATH

Studiendesign

Bei der Phase III-Studie TELEPATH handelt es sich um eine multizentrische, offene, zweiarmige Langzeitstudie. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit in der Langzeitbehandlung mit Telotristatethyl von erwachsenen NET-Patienten mit Karzinoid-Syndrom über 84 Wochen.

Die Studie TELEPATH ist noch laufend, so dass im vorliegenden Dossier eine Interimsanalyse dargestellt wird. Die finalen Ergebnisse werden voraussichtlich im Sommer

2018 vorliegen. Aufgrund des Studiendesigns und da nur 10 Patienten die zugelassene Dosierung in der Studie erhielten, werden die Ergebnisse von TELEPATH nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, aber ergänzend im vorliegenden Dossier dargestellt.

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histopathologisch bestätigten, gut differenzierten, metastasierten NET und einer (bekannten) Anamnese eines Karzinoid-Syndroms in die Studie eingeschlossen, die bereits an einer der Phase II-Studien LX1606.202 oder LX1606.203 oder an einer der beiden Phase III-Studien TELESTAR oder TELECAST (ab Woche 48) teilgenommen haben und die Behandlung mit Telotristatethyl fortsetzen wollten. Es kam dabei durch den Übergang von der ursprünglichen Studie auf die vorliegende Studie TELEPATH nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung. Patienten wurden ausgeschlossen, sofern eine wesentliche Verletzung des Protokolls oder Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit von Telotristatethyl vorlagen.

Zu Beginn der Studie TELEPATH erfolgten einige Untersuchungen zur Bestimmung der Baseline-Symptome. Die Patienten erhielten anschließend die Dosierung, die sie in der ursprünglichen Studie eingenommen haben. Telotristatethyl sollte für mindestens 84 Wochen eingenommen werden. Nach Studienaustritt oder Studienende erfolge eine 14-tägige Follow-up-Phase, in der der Patient keine Studienmedikation einnehmen sollte.

Bei Anzeichen einer Unverträglichkeit konnte die Dosierung reduziert werden bzw. der Patient wurde aus der Studie genommen, sofern er bereits die niedrige Dosierung von 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich erhielt. Patienten, die auf 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich aufgrund Anzeichen einer Unverträglichkeit titriert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Medical Monitor wieder auf die 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich auftitriert werden.

Patientencharakteristika

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse lagen Auswertungen für 66 Patienten vor. Dabei kamen 3 Patienten aus der Studie LX1606.202, 2 Patienten aus der Studie LX1606.203, 49 Patienten aus der Studie TELESTAR und 12 Patienten aus der Studie TELECAST. Von den 66 Patienten erhielten 10 Patienten 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich und 56 Patienten 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 61,8±10,63 Jahren. Das Geschlechterverhältnis lag bei 53 % männliche Studienteilnehmer. Insgesamt waren 97 % der Gesamtstudienpopulation nicht hispanisch oder Latino und bei der großen Mehrheit (92,4 %) handelte es sich um kaukasische/weiße Patienten. Im Durchschnitt waren die Patienten 74,15±16,22 kg schwer.

Begleitmedikation

Die Mehrheit der Patienten wurde begleitend mit Somatostatin-Analoga behandelt. Die entsprechenden Dosierungen zu Baseline sind in Tabelle 4-134 gelistet. Insgesamt erhielten 56 Patienten (84,8 %) Octreotid und 17 Patienten (25,8 %) Lanreotid. Die Unterscheidung zwischen der lang- und kurzwirksamen Formulierung war dabei für Octreotid nicht immer eindeutig, da Prüfärzte die Begriffe Lanreotid und Lanreotid acetat synonym verwendeten.

Tabelle 4-134: Somatostatin-Analoga Begleitmedikation zu Baseline in der Studie TELEPATH (Safety-Population)

TELEPATH SSA-Therapie	**Telotristatethyl 250 mg N=10 n (%)**	**Telotristatethyl 500 mg N=56 n (%)**	**Total N=66 N (%)**
Octreotid	7 (70,0)	49 (87,5)	56 (84,8)
30 mg	5 (50,0)	37 (66,1)	42 (63,6)
40 mg	0 (0,0)	3 (5,4)	3 (4,5)
60 mg	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,0)
Octreotid-Pumpe	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Lanreotid	3 (30,0)	14 (25,0)	17 (25,8)
90 mg	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,0)
120 mg	2 (20,0)	12 (21,4)	14 (21,2)
210 mg	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Kurzwirksames Octreotid (*Rescue* Begleitmedikation)	3 (30,0)	17 (30,4)	20 (30,3)

SSA: Somatostatin-Analoga

Weitere Begleitmedikationen waren erlaubt, mussten jedoch dokumentiert werden. Eine Behandlung mit verschreibungspflichtigen oder rezeptfreien Antidiarrhoika, Gallensäurebinder oder Pankreasenzymen war zulässig, sofern die Anwendung dieser Arzneimittel mit einer dokumentierten Krankheitsgeschichte (z. B. Malabsorption von Fett, Gallensäure-Malabsorption oder Steatorrhö) in Zusammenhang gebracht werden konnte.

Ausgewertete Studienpopulationen

Folgende Populationen wurden in der Studie TELEPATH ausgewertet:

Safety-Population: Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Sie stellt die Hauptpopulation für die Analyse der Sicherheitsendpunkte dar.

Per-Protocol-(PP) Population: Die PP-Population umfasst Patienten, die Telotristatethyl erhalten haben und für die keine wesentlichen Verletzungen des Protokolls auftraten, die die Erhebung oder Interpretation der Wirksamkeitsanalyse beeinträchtigen. Patienten mit signifikanten Abweichungen vom Protokoll wurden aus der PP-Population ausgeschlossen. Die Bestimmung der PP-Population erfolgte vor der Interimsanalyse. Die Analyse der PP-Population wurde zur Auswertung der Wirksamkeit und Pharmakodynamik durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie TELEPATH handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 29 Zentren aus 11 Ländern durchgeführt wurde. Dabei handelt es sich hauptsächlich um europäische

Studienzentren (u. a. auch Deutschland). Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (etwa 92 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen bzw. kaukasischen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse gab es in TELEPATH lediglich 10 Patienten, die mit der zulassungskonformen Dosierung von 250 mg dreimal täglich behandelt wurden. Zum derzeitigen Zeitpunkt lassen sich daher lediglich die Ergebnisse dieser 10 Patienten auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Es ergaben sich darüber hinaus keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-135: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TELEPATH	nicht zutreffend[a]	nicht zutreffend[a]	nicht zutreffend[a]	nicht zutreffend[a]	ja	ja	hoch

[a] Es handelt sich um eine zweiarmige, offene Studie. Die Patienten wurden nicht auf die Studienarme randomisiert, sondern erhielten die Dosis, die sie am Ende der „*parent-study*“ erhielten.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Bei der Studie TELEPATH handelt es sich um eine zweiarmige, offene Studie. Demnach waren weder der Patient noch die behandelnden Personen und Endpunkterheber verblindet. Die Patienten wurden nicht auf die Studienarme randomisiert, sondern erhielten die Dosis, die sie am Ende der Phase II- oder Phase III-Studie erhielten, an der sie zuvor teilgenommen

haben. Weiterhin gab es keine Vergleichsgruppe. Die statistischen Analysen wurden wie geplant durchgeführt und alle Ergebnisse wurden im Interims-Studienbericht dargestellt. Generell muss von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, sofern keine randomisierte, kontrollierte klinische Studie vorliegt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	TELEPATH
Mortalität	
Todesfälle	-[a]
Morbidität	
Stuhlgang	nein
Flush-Episoden	nein
Abdominelle Schmerzen	nein
Zwingender Stuhldrang	nein
Übelkeit	nein
Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms	
Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinal Symptome des Karzinoid-Syndroms	ja
Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms	ja
5-HIES (Urin)	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	ja
EORTC GI.NET21	ja
Sicherheit	
Todesfälle, UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE	ja
UE von besonderem Interesse	ja

[a] Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 Stunden-Sammelurin

4.3.2.3.3.1 Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Operationalisierung von „Anzahl der Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
TELEPATH	Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben und wird dementsprechend in Abschnitt 4.3.2.3.3.5 dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Studie TELEPATH im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben. Das Verzerrungspotential der Anzahl der Todesfälle entspricht dem Verzerrungspotential unerwünschter Ereignisse, das in Abschnitt 4.3.2.3.3.5 dargestellt wird.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Studie TELEPATH im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben und wird dementsprechend in Abschnitt 4.3.2.3.3.5 dargestellt.

4.3.2.3.3.2 Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Operationalisierung von „Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TELEPATH	Eine subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms erfolgte anhand von zwei Fragestellungen, die zu jedem Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Die Erhebung fand somit zu Baseline, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72 und Woche 84 statt. 1) Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms Der Patient sollte im ersten Schritt die Frage beantworten: „Hatten Sie in den letzten sieben Tagen eine angemessenen Linderung der Darmbeschwerden des Karzinoid-Syndroms wie Diarrhö, zwingender Stuhldrang, abdominelle Schmerzen oder Beschwerden?“ (“*In the past 7 days have you had adequate relief of carcinoid syndrome bowel complaints such as diarrhea, urgent need to have a bowel movement, abdominal pain or discomfort?”*). Patienten hatten die Möglichkeit mit „ja“ (Responder) oder „nein“ (kein Responder) zu antworten. Betrachtet wurde die folgende Auswertung: • Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms zu jedem Erhebungszeitpunkt. 2) Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms Im zweiten Schritt wurde die subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms anhand einer 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS) erhoben. Dabei sollte der Patient die Schwere der Gesamtheit der Symptome des Karzinoid-Syndroms über die letzten sieben Tage auf einer Skala von 0 bis 10 bewerten, wobei 0 = keine Symptome und 10 = stärkste vorstellbare Symptome gilt („*Rate the severity of your overall carcinoid symptoms over the past 7 days on a scale from 0-10, where 0 = no symptoms and 10 = worst symptoms ever*.“). Betrachtet wurde die folgende Auswertung: • Veränderungen in der subjektiven globalen Einschätzung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf der NRS im Vergleich zu Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TELEPATH handelt es sich um eine zweiarmige, offene Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nicht-kontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotential für die betrachteten Endpunkte

auch als „hoch“ bewertet. Es ergaben sich keine weiteren Faktoren, die das Verzerrungspotential zusätzliche erhöhen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

1) Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Interimsanalyse)

Statistik	Baseline N=66	Woche 12 N=58	Woche 24 N=42	Woche 48 N=20
Anzahl der untersuchen Patienten	52	50	39	18
Responder, n (%)	32 (61,5)	34 (68,0)	20 (51,3)	7 (38,9)
Non-Responder, n (%)	20 (38,5)	16 (32,0)	19 (48,7)	11 (61,1)
OR (vs. Baseline)		1,609	0,798	0,430
[95 % KI]		[0,643; 4,026]	[0,303; 2,099]	[0,117; 1,576]
p-Wert		0,31	0,64	0,20

OR: Odds Ration, KI: Konfidenzintervall, vs.: versus

Die Auswertung erfolgte mittels eines generalisierten linearen gemischten Modells. Abhängige Variable: binäre Responder-Status; mit Random-Intercept; feste Effekte: Zeit (Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84); zufälliger Faktor: Patient. Intraindividuelle Fehler wurden mittels einer Kovarianzmatrix (*compound symmetry*) modelliert. Die Schätzung der Nenner-Freiheitsgrade erfolgte mittels der Kenward-Roger Approximation.

Tabelle 4-139 zeigt die Ergebnisse zur patientenberichteten Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms im Vergleich von Baseline zu Woche 12, Woche 24 und Woche 48. Es handelt sich bei den Daten um eine Interimsanalyse und es liegen nur von wenigen Patienten Ergebnisse vor. Für die Wochen 12, 24 und 48 waren die Ergebnisse der verschiedenen Domänen weitgehend stabil. Die Ergebnisse der Studie TELEPATH werden aus Transparenzgründen im vorliegenden Dossier zwar dargestellt, jedoch werden sie aus den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

2) Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms auf einer 11-stufigen NRS“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP-Population, Interimsanalyse)

	Statistik	Baseline N=66	Woche 12 N=58	Woche 24 N=42	Woche 48 N=20
Ermittelter Wert	n	46	47	35	18
	MW	3,217	3,298	3,914	3,667
	SD	1,8002	2,1661	2,0490	2,5437
	Median	3,000	3,000	4,000	3,000
	Min; Max	0,00; 8,00	0,00; 8,00	0,00; 9,00	0,00; 8,00
Veränderung zu Baseline	n		40	26	11
	MW		0,500	0,654	1,182
	SD		2,4390	2,3655	3,3412
	Median		0,000	0,500	1,000
	Min; Max		-5,00; 6,00	-4,00; 7,00	-4,00; 7,00

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle 4-140 zeigt die Ergebnisse der subjektiven globalen Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms im Vergleich von Baseline zu Woche 12, Woche 24 und Woche 48. Es handelt sich bei den Daten um eine Interimsanalyse und es liegen nur von wenigen Patienten Ergebnisse vor. Für die Wochen 12, 24 und 48 waren die Ergebnisse der verschiedenen Domänen weitgehend stabil. Die Ergebnisse der Studie TELEPATH werden aus Transparenzgründen im vorliegenden Dossier zwar dargestellt, jedoch werden sie aus den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TELEPATH	Als generisches Instrument wurde der Fragebogen QLQ-C30 der *European Organisation for Research and Treament of Cancer* (EORTC) eingesetzt. Der QLQ-C30-Fragebogen ist spezifisch für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen von Krebspatienten entwickelt und validiert. Es wurde Version 3.0 des QLQ-C30 verwendet. Dieser besteht aus insgesamt 30 Fragen in verschiedenen Domänen in Form von Multi-Item Skalen wie auch Einzelskalen: einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und sechs Einzel-Items (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet. Die Daten aller Kriterien und Domänen werden zur Auswertung über eine lineare Transformation standardisiert in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands. Der Fragebogen wurde zu folgenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt: Baseline (Tag 1), Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72 und Woche 84. Betrachtet wurde die folgende Auswertung: • Veränderung des Gesamtscores und der Scores der verschiedenen Domänen zu jedem Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline Fehlende Werte: Wenn die Einträge zu mehr als die Hälfte der Items in einer Skala fehlten, wurde diese Skala als „fehlend“ bewertet. Andernfalls wurde mit den eingetragenen (nicht-fehlenden) Werten gerechnet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TELEPATH handelt es sich um eine zweiarmige, offene Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nicht-kontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotential für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Es ergaben sich keine weiteren Faktoren, die das Verzerrungspotential zusätzliche erhöhen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-C30 zu Baseline, Woche 24 und Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP-Population, Interimsanalyse)

		Gesamt N=66		
	Statistik	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 48**
Gesundheitszustand/Lebensqualität				
Score	n	61	38	20
	MW (SD)	60,93 (17,52)	62,94 (15,09)	60,00 (21,22)
	Median (Min; Max)	66,67 (16,67; 100,00)	66,67 (33,33; 91,67)	58,33 (25,00; 91,67)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		-1,80 (18,85)	-9,58 (18,98)
	Median (Min; Max)		0,00 (-41,67; 33,33)	0,00 (-50,00; 16,67)
Körperliche Funktion				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	81,19 (20,54)	79,65 (16,62)	81,00 (18,64)
	Median (Min; Max)	86,67 (0,00; 100,00)	83,33 (46,67; 100,00)	86,67 (20,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		-5,270 (12,54)	-2,67 (12,87)
	Median (Min; Max)		0,00 (-40,00; 13,33)	0,00 (-46,67; 20,00)
Rollenfunktion				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	72,75 (28,13)	70,61 (27,79)	66,67 (28,10)
	Median (Min; Max)	83,33 (0,00; 100,00)	66,67 (0,00; 100,00)	66,67 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		-4,96 (22,86)	-5,00 (32,49)
	Median (Min; Max)		0,00 (-100,00; 33,33)	0,00 (-100,00; 50,00)
Emotionale Funktion				
Score	n	61	38	20
	MW (SD)	77,00 (20,83)	76,97 (18,42)	72,92 (24,76)
	Median (Min; Max)	83,33 (16,67; 100,00)	75,00 (16,67; 100,00)	75,00 (16,67; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		-3,60 (16,73)	-6,67 (16,58)
	Median (Min; Max)		0,00 (-41,67; 33,33)	0,00 (-50,00; 25,00)
Kognitive Funktion				

		Gesamt N=66		
	Statistik	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 48**
Score	n	61	38	20
	MW (SD)	79,24 (20,78)	78,51 (21,54)	80,00 (25,71)
	Median (Min; Max)	83,33 (16,67; 100,00)	83,33 (33,33; 100,00)	83,33 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		0,45 (20,60)	-2,50 (18,16)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 83,33)	0,00 (-66,67; 16,67)
Soziale Funktion				
Score	n	61	38	20
	MW (SD)	74,04 (24,06)	74,12 (26,19)	68,33 (26,44)
	Median (Min; Max)	66,67 (0,00; 100,00)	83,33 (16,67; 100,00)	66,67 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		-1,35 (19,80)	-5,00 (25,42)
	Median (Min; Max)		0,00 (-50,00; 50,00)	0,00 (-66,67; 33,33)
Fatigue				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	34,92 (24,67)	36,40 (21,56)	35,00 (26,31)
	Median (Min; Max)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 88,89)	33,33 (0,00; 77,78)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		2,55 (17,50)	9,44 (18,12)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 33,33)	5,56 (-22,22; 66,67)
Übelkeit und Erbrechen				
Score	n	62	38	20
	MW (SD)	7,80 (13,06)	7,46 (12,07)	9,17 (17,50)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 50,00)	0,00 (0,00; 50,00)	0,00 (0,00; 66,67)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		1,80 (12,90)	5,00 (19,57)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 33,33)	0,00 (-33,33; 66,67)
Schmerz				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	23,55 (25,51)	23,25 (22,44)	25,83 (30,82)
	Median (Min; Max)	16,67 (0,00; 100,00)	16,67 (0,00; 66,67)	16,67 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		3,15 (20,73)	4,17 (29,06)
	Median (Min; Max)		0,00 (-50,00; 50,00)	0,00 (-50,00; 83,33)
Dyspnoe				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	20,11 (25,78)	18,42 (20,06)	25,00 (32,22)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 100,00)	16,67 (0,00; 66,67)	16,67 (0,00; 100,00)

		Gesamt N=66		
	Statistik	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 48**
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		-1,80 (23,50)	1,67 (20,16)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 66,67)	0,00 (-33,33; 33,33)
Schlaflosigkeit				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	24,87 (29,31)	28,95 (32,11)	28,33 (27,09)
	Median (Min; Max)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		5,41 (26,66)	10,00 (28,82)
	Median (Min; Max)		0,00 (-66,67; 66,67)	16,67 (-66,67; 33,33)
Appetitverlust				
Score	n	62	38	20
	MW (SD)	12,90 (20,33)	12,28 (21,11)	18,33 (31,48)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 66,67)	0,00 (0,00; 66,67)	0,00 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		36	19
	MW (SD)		0,93 (24,54)	15,79 (28,04)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 66,67)	0,00 (0,00; 100,00)
Obstipation				
Score	n	61	38	20
	MW (SD)	4,37 (12,87)	7,02 (17,60)	1,67 (7,45)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 66,67)	0,00 (0,00; 66,67)	0,00 (0,00; 33,33)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		3,60 (18,90)	-1,67 (13,14)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 66,67)	0,00 (-33,33; 33,33)
Diarrhö				
Score	n	61	38	20
	MW (SD)	45,36 (29,84)	42,98 (30,91)	61,67 (32,94)
	Median (Min; Max)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)	66,67 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		-0,90 (25,44)	15,00 (39,70)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 66,67)	0,00 (-33,33; 100,00)
Finanzielle Schwierigkeiten				
Score	n	61	38	19
	MW (SD)	20,77 (27,33)	19,30 (26,43)	29,83 (38,32)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 100,00)	0,00 (0,00; 100,00)	0,00 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	19
	MW (SD)		0,90 (16,64)	5,26 (22,94)
	Median (Min; Max)		0,00 (-66,67; 33,33)	0,00 (-33,33; 66,67)

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 4-142 zeigt die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 im Vergleich von Baseline zu Woche 24 und Woche 48. Es handelt sich um eine Interimsanalyse und es liegen nur von wenigen Patienten Ergebnisse vor. Bis Woche 24 waren die Ergebnisse der verschiedenen Domänen weitgehend stabil. Die Ergebnisse der Studie TELEPATH werden aus Transparenzgründen im vorliegenden Dossier zwar dargestellt, jedoch werden sie aus den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC GI.NET21) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-143: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-GI.NET21)“– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TELEPATH	Als krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei NET-Patienten wurde ergänzend zum EORTC QLQ-C30 der Fragebogen EORTC QLQ-GI.NET21 eingesetzt. Er wird in Kombination mit dem QLQ-C30 angewendet und wurde spezifisch für Patienten mit NET entwickelt und in einer internationalen, multizentrischen Phase IV-Studie validiert. Der QLQ-GI.NET21 besteht aus insgesamt 21 Fragen in verschiedenen Domänen in Form von Multi-Item Skalen wie auch Einzelskalen: fünf Funktionsskalen (endokrine Symptomskala, gastrointestinale Symptomskala, Behandlungs-assoziierte Symptomskala, soziale Funktion und krankheitsbezogene Sorgen) und vier Einzel-Items (Muskel-/ Knochenschmerzen, Sexualfunktion, Information/Kommunikation, Körperwahrnehmung). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Die Daten aller Kriterien und Domänen werden zur Auswertung über eine lineare Transformation standardisiert in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands. Der Fragebogen wurde zu folgenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt: Baseline (Tag 1), Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72 und Woche 84. Betrachtet wurde folgende Auswertung: • Veränderung des Scores der verschiedenen Skalen bzw. Items zu jedem Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline Fehlende Werte: Wenn die Einträge zu mehr als die Hälfte der Items in einer Skala fehlten, wurde diese Skala auf „fehlend“ gesetzt. Andernfalls wurde mit den eingetragenen (nicht-fehlenden) Werten gerechnet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TELEPATH handelt es sich um eine zweiarmige, offene Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nicht-kontrollierte Studien generell als „hoch" erfolgt, wird das Verzerrungspotential für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch" bewertet. Es ergaben sich keine weiteren Faktoren, die das Verzerrungspotential zusätzliche erhöhen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Scores der verschiedenen Domänen des EORTC QLQ-GI.NET21 zu Baseline, Woche 24 und Woche 48" aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP-Population, Interimsanalyse)

		Gesamt N=66		
	Statistik	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 48**
Endokrine Symptomskala				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	21,34 (15,75)	20,91 (16,51)	23,89 (20,16)
	Median (Min; Max)	22,22 (0,00; 77,78)	22,22 (0,00; 77,78)	22,22 (0,00; 88,89)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		1,50 (17,21)	5,00 (16,71)
	Median (Min; Max)		0,00 (-22,22; 44,44)	0,00 (-22,22; 55,56)
Gastrointestinale Symptomskala				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	23,49 (17,30)	26,40 (17,54)	29,00 (20,77)
	Median (Min; Max)	20,00 (0,00; 73,33)	20,00 (0,00; 73,33)	30,00 (0,00; 80,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		4,96 (13,51)	5,67 (21,44)
	Median (Min; Max)		0,00 (-20,00; 46,67)	6,67 (-46,67; 53,33)
Behandlungs-assoziierte Symptomskala				
Score	n	52	28	16
	MW (SD)	9,83 (13,68)	9,52 (13,85)	14,58 (20,07)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 50,00)	0,00 (0,00; 50,00)	5,56 (0,00; 66,67)
Veränderung zu Baseline	n		23	12
	MW (SD)		-0,48 (15,16)	7,87 (11,23)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 33,33)	0,00 (0,00; 33,33)

		Gesamt N=66		
	Statistik	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 48**
Soziale Funktion				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	31,92 (23,06)	31,43 (19,51)	39,72 (28,46)
	Median (Min; Max)	22,22 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 66,67)	44,44 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		3,60 (17,77)	7,50 (23,10)
	Median (Min; Max)		0,00 (-55,56; 33,33)	5,56 (-38,89; 44,44)
Krankheitsbezogene Sorgen				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	35,45 (27,52)	34,65 (24,69)	37,22 (31,07)
	Median (Min; Max)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		2,85 (21,26)	-0,28 (31,19)
	Median (Min; Max)		0,00 (-66,67; 66,67)	0,00 (-100,00; 44,44)
Muskel-/Knochenschmerzen				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	27,51 (25,78)	27,19 (28,85)	30,00 (30,40)
	Median (Min; Max)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		0,00 (20,79)	8,33 (26,21)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 66,67)	0,00 (-33,33; 66,67)
Sexualfunktion				
Score	n	44	28	14
	MW (SD)	34,09 (37,00)	35,71 (36,21)	23,81 (37,96)
	Median (Min; Max)	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)	0,00 (0,00; 100,00)
Veränderung zu Baseline	n		24	11
	MW (SD)		-2,78 (27,66)	-6,06 (13,48)
	Median (Min; Max)		0,00 (-66,67; 33,33)	0,00 (-33,33; 0,00)
Information/Kommunikation				
Score	n	63	38	20
	MW (SD)	2,65 (10,88)	4,39 (11,42)	3,33 (14,91)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 66,67)	0,00 (0,00; 33,33)	0,00 (0,00; 66,67)
Veränderung zu Baseline	n		37	20
	MW (SD)		1,80 (10,96)	0,00 (21,63)
	Median (Min; Max)		0,00 (-33,33; 33,33)	0,00 (-66,67; 66,67)
Körperwahrnehmung				
Score	n	63	36	20
	MW (SD)	14,29 (24,48)	18,52 (28,11)	15,00 (22,88)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 100,00)	0,00 (0,00; 100,00)	0,00 (0,00; 66,67)

		Gesamt N=66		
	Statistik	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 48**
Veränderung zu Baseline	n		35	20
	MW (SD)		7,62 (26,92)	6,67 (20,52)
	Median (Min; Max)		0,00 (-66,67; 66,67)	0,00 (-33,33; 66,67)

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 4-144 zeigt die Ergebnisse des EORTC QLQ-GI.NET21 im Vergleich von Baseline zu Woche 24 und Woche 48. Es handelt sich um eine Interimsanalyse und es liegen nur von wenigen Patienten Ergebnisse vor. Bis Woche 24 waren die Ergebnisse der verschiedenen Domänen weitgehend stabil. Die Ergebnisse der Studie TELEPATH werden aus Transparenzgründen im vorliegenden Dossier zwar dargestellt, jedoch werden sie aus den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TELEPATH	Unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse sind definiert als jegliches unerwartetes medizinisches Ereignis, das bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Dies können Symptome, Anzeichen oder klinisch relevante, abnormale Laborwerte sein, die während der Studie auftreten. Jegliche Verschlechterung eines zuvor schon vorhandenen Zustands, die während der Studie auftritt, gilt ebenfalls als unerwünschtes Ereignis. Antizipierte tägliche Schwankungen bereits bestehender Symptome, die keine klinisch signifikante Verschlimmerung darstellen, werden nicht als unerwünschtes Ereignis bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden zu jedem Besuchszeitpunkt (Baseline (Tag1), Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72 und Woche 84) und bis zum Follow-up (zwei Wochen nach dem Ende der Behandlung) erhoben sowie alle unerwünschte Ereignisse, die in den 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten. Jedes unerwünschte Ereignis wird mit Verweis auf Art des Ereignisses, Datum des Auftretens, Dauer, Schwere, handelt es sich um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert. Alle unerwünschten Ereignisse, die nach Studieneintritt auftraten, wurden überwacht bis das Ereignis beendet war, die Ursache für dieses Ereignis sich geklärt hat und es nicht mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurde, bis sich der Zustand stabilisierte oder bis der Patient nicht mehr zur Untersuchung zur Verfügung stand (*lost to follow-up*). TEAE (*Treatment-emergent Adverse Events*) TEAE sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Einnahme der Studienmedikation (Tag 1) auftritt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das: 1. Zum Tode führt, 2. lebensbedrohlich ist, 3. eine stationäre Behandlung des Patienten oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht, 4. zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt oder 5. eine angeborene Fehlbildung darstellt. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder zu Hospitalisierung führen, können ebenfalls als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse angesehen werden, sofern sie ausgehend von einem angemessenen medizinischen Urteil den Patienten in Gefahr bringen und medizinische oder chirurgische Interventionen erforderlich machen könnten, um eines der oben aufgeführten Ereignisse abzuwenden. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mussten innerhalb von 24 Stunden dem Sponsor berichtet werden und wurden mindestens bis zu 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation weiterverfolgt, sofern sie nicht vorher endeten. Einteilung nach Schweregrad Die maximale Intensität der unerwünschten Ereignisse wird durch den Prüfarzt wie folgt kategorisiert: • **Mild**: Der Patient spürt das Symptom, kann es aber leicht tolerieren. • **Moderat**: Der Patient verspürt genug Unwohlsein, dass seine normalen Aktivitäten

beeinflusst werden.

- **Schwer**: Der Patient ist arbeitsunfähig und kann seine normalen Aktivitäten nicht mehr ausüben.

Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation

Die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs eines unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation ist eine klinische Entscheidung durch den Prüfarzt. Kausalität wird anhand von fünf Kategorien bewertet:

1. **Nicht zusammenhängend** (*not related*): Ein unerwünschtes Ereignis, welches in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht und für welches ausreichend Informationen vorliegen, die anzeigen, dass deren Ursache nicht mit der Studienmedikation zusammenhängt.
2. **Unwahrscheinlich** (*unlikely related*): Ein unerwünschtes Ereignis mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation, der einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich erscheinen lässt oder für das andere Medikamente oder Behandlungen, die eigentliche Erkrankung oder Komplikationen eine plausible Erklärung liefert.
3. **Möglich** (*possibly related*): Ein unerwünschtes Ereignis mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation (auch nach Absetzen der Medikation) oder für das die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges nicht ausgeschlossen werden konnte (z. B.: ähnliche Berichte zu dem jeweiligen Arzneimittel oder Analoga, Reaktionen, die dem pharmakologischen Effekt zugeschrieben werden können), obwohl andere Faktoren wie die zugrunde liegende Erkrankung, Komplikationen, Begleitmedikationen oder Begleitbehandlungen wahrscheinlich sind.
4. **Wahrscheinlich** (*probably related*): Ein unerwünschtes Ereignis mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation (auch nach Absetzen der Medikation) und für das die Wahrscheinlichkeit für andere Faktoren wie die zugrunde liegende Erkrankung, Komplikationen, Begleitmedikationen oder Begleitbehandlungen nicht als Ursache ausgeschlossen werden konnten.
5. **Definitiv** (*definitely related*): Ein unerwünschtes Ereignis mit einem klaren zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation und welches nicht durch andere bekannte Faktoren (klinisches Stadium des Patienten, Umweltfaktoren oder toxische Faktoren oder andere Therapien) erklärt werden kann. Das Ereignis löst sich auf bzw. verbessert sich nach Absetzen der Medikation oder bei Verringerung der Dosis und tritt wieder auf oder führt zu einer Verschlechterung nach wiederholter Exposition der Medikation. Das Ereignis folgt einem bekannten oder zu erwartenden Antwortschema auf die Medikation.

Alle unerwünschten Ereignisse werden nach System-Organ-Klasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (*preferred term*, PT) der MedDRA-Klassifikation (Version 15.1) zusammengefasst.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TELEPATH handelt es sich um eine zweiarmige, offene Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nicht-kontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotential für die betrachteten Endpunkte

auch als „hoch“ bewertet. Es ergaben sich keine weiteren Faktoren, die das Verzerrungspotential zusätzliche erhöhen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Auswertung erfolgte anhand der Safety-Population, die 66 Patienten umfasst. Fünf der 71 ursprünglich eingeschlossenen Patienten wurden aus der Safety-Population ausgeschlossen, da für diese Patienten nur Baseline-Werte vorlagen und zum Zeitpunkt der Interimsanalyse das Datum der ersten Dosiseinnahme noch nicht berichtet wurde.

Tabelle 4-146 stellt in einer Übersicht die Zeiträume der Einnahme der Studienmedikation in der Studie TELEPATH dar.

Tabelle 4-146: Übersicht über Zeiträume der Einnahme der Studienmedikation in der Studie TELEPATH (Safety-Population, Interimsanalyse)

	Statistik	**Telotristatethyl 250 mg N=10**	**Telotristatethyl 500 mg N=56**	**Gesamt N=66**
Gesamtdauer der Einnahme der Studienmedikation (Wochen)	n	10	56	66
	MW (SD)	27,17 (24,724)	32,06 (20,610)	31,32 (21,147)
	Median	26,93	29,14	29,14
	Min; Max	0,1; 84,1	0,1; 72,1	0,1; 84,1
0 - < 12 Wochen	n (%)	3 (30,0)	7 (12,5)	10 (15,2)
12 - < 24 Wochen	n (%)	2 (20,0)	18 (32,1)	20 (30.3)
24 - < 36 Wochen	n (%)	0	5 (8,9)	5 (7,6)
36 - < 48 Wochen	n (%)	4 (40,0)	9 (16,1)	13 (19,7)
48 - < 60 Wochen	n (%)	0	10 (17,9)	10 (15,2)
60 - < 72 Wochen	n (%)	0	6 (10,7)	6 (9,1)
27 - < 84 Wochen	n (%)	0	1 (1,8)	1 (1,5)
≥ 84 Wochen	n (%)	1 (10,0)	0	1 (1,5)

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Interimsanalyse)

	Gesamt (N=66)	
Kategorie	**Patienten n (%)**	**Anzahl Events, n**
Patienten mit ≥ 1 TEAE (UE)	51 (77,3)	275
Patienten mit ≥ 1 schweren TEAE[a]	16 (24,2)	31
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden TEAE (SUE)	19 (28,8)	39
Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Studie abgebrochen haben	4 (6,1)	4
Patienten mit UE, die zum Tod führten	3 (4,5)	3

TEAE: *treatment-emergent adverse events*, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
[a]: UE wurden als schwer eingestuft, wenn der Schweregrad als schwer bewertet wurde oder sofern die Angabe zum Schweregrad fehlte

Tabelle 4-147 zeigt eine Übersicht über die unerwünschten Ereignisse: Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis, Pateinten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis, Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig die Studie abgebrochen haben und Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten. In der Kategorie Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis (Gesamtrate) werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Sie werden dennoch ergänzend dargestellt.

Es gab insgesamt nur wenige unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch geführt haben (n=4, 6,1 %). Drei dieser Ereignisse wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Ein Ereignis (Fatigue) wurde vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden von 19 Patienten (28,8 %) berichtet. Die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse wurden im SOC „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ berichtet.

Es wurden drei Todesfälle berichtet, welche jedoch mit der Studienmedikation nicht in Zusammenhang gebracht wurden. Die Todesursache war in den meisten Fällen auf eine Krankheitsprogression oder Komplikationen der zugrundeliegenden Erkrankung zurückzuführen und wurde nicht als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Ein Patient (Patient 1, Tabelle 4-148) hatte ein akutes Leberversagen, welches durch den Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Der Sponsor bewertete dieses Ereignis durch den ausgedehnten metastasierten NET (80 % der Leber) und durch eine bereits vorbestehende Leberfibrose als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend.

Tabelle 4-148: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, die in weitere Untersuchungen TELEPATH zum Tod geführt haben (Safety-Population, Interimsanalyse)

Patient (Geschlecht/Alter)	Studientag (Beginn)	Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Intensität	Dauer	Zusammenhang mit Studienmedikation
1 (männlich/66)	470	Akutes Leberversagen	Schwer	14 Tage	Möglicherweise[a]
2 (männlich/68)	43	Chronisches Leberversagen	Schwer	1 Tage	Kein Zusammenhang
3 (männlich/79)	29	Haemorrhagischer Schlaganfall	Schwer	3 Tage	Kein Zusammenhang

PT: *Preferred Term*

a: Dieses Ereignis wurde vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet, aber der Sponsor bewertete es als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten“ aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Interimsanalyse)

Organklassen (SOC)	**Gesamt N=66**	
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Patienten n (%)**	**Anzahl Ereignisse n**
Gesamtrate	**51 (77,3)**	**275**
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	**28 (42,4)**	**68**
Abdominalschmerz	10 (15,2)	11
Diarrhö	9 (13,6)	14
Übelkeit	8 (12,1)	14
Obstipation	4 (6,1)	4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**20 (30,3)**	**38**
Asthenie	7 (10,6)	9
Fieber	6 (9,1)	7
Oedem peripher	4 (6,1)	4
Affektionen der Leber und Gallenblase	**5 (7,6)**	**8**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**12 (18,2)**	**14**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**6 (9,1)**	**6**
Untersuchungen	**13 (19,7)**	**23**
Untersuchung	4 (6,1)	6
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**8 (12,1)**	**11**
Appetit vermindert	4 (6,1)	4
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**11 (16,7)**	**19**
Arthralgie	6 (9,1)	7
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**7 (10,6)**	**11**
Erkrankungen des Nervensystems	**12 (18,2)**	**14**
Kopfschmerzen	4 (6,1)	4
Psychiatrische Erkrankungen	**8 (12,1)**	**10**
Depressive Verstimmung	4 (6,1)	4
Erkrankungen der Niere und Harnwege	**4 (6,1)**	**5**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**7 (10,6)**	**15**
Gefäßerkrankungen	**8 (12,1)**	**10**
Hitzegefühl (Flushing)	5 (7,6)	5

SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde für 77,3 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Am häufigsten traten dabei unerwünschte Ereignisse aus den SOCs „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ (42,4 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (30,3 %) und „Untersuchungen“ (19,7 %) auf. Zu den am häufigsten berichteten PTs aus dem SOC „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ gehörten Abdominalschmerz, Diarrhö und Übelkeit. Die häufigsten PTs unabhängig von den SOCs waren Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Asthenie, Arthralgie, Fieber und Hitzegefühl.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-150: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TELEPATH	Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden erhoben: 1. Symptome des zentralen Nervensystems: Definiert als jegliche klinisch signifikante Stimmungsveränderungen (z.B. Depressionen). Die Erhebung der Depressionen erfolgte zu jedem Erhebungszeitpunkt. Während einer solchen Erhebung wurde der Patient gefragt, ob er sich im letzten Monat öfter niedergeschlagen, depressiv oder hoffnungslos gefühlt hat („*During the past month, have you often been bothered by little interest or pleasure in doing things?*“) sowie „Hatten Sie im letzten Monat öfter das Gefühl wenig Interesse oder Freude an Dingen zu haben?“ (“*During the past month, have you often been bothered by little interest or pleasure in doing things?*”). Positive Antworten („Ja“) auf diese Fragen vor der ersten Dosierung wurden in die Krankenakte der Patienten notiert. Positive Antworten, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, wurden vom Studienarzt dahingegen geprüft, ob ein unerwünschtes Ereignis und somit ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse vorlag. Die Erhebung erfolgte anhand *preferred terms* (PT) der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ, *standardized MedDRA query*) zu „Depressionen“ und „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“. 2. Gastrointestinale Symptome: Gastrointestinale Symptome wurden zusätzlich aufgrund des Wirkmechanismus und Beobachtungen aus Phase I- und Phase II-Studien als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erhoben, obwohl diese im Studienprotokoll nicht *a priori* festgelegt wurden. Die Liste der PTs, die diesen Endpunkt definierten, wurde aber vor der Datenbank-Extraktion abgeschlossen. Die Erhebung erfolgte anhand PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) zu „Gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren“ sowie anhand des PTs „Kotstein“. 3. Leber-spezifische Symptome Da Erhöhungen der hepatischen Transaminasen nach Mehrfachdosierungen in gesunden Probanden beobachtet wurden, wurde die Überwachung hepatischer Laborparameter als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in die Studie aufgenommen, obwohl diese im Studienprotokoll nicht *a priori* festgelegt wurden. Die Liste der PTs, die diesen Endpunkt definierten, wurde aber vor der Datenbank-Extraktion abgeschlossen. Die Erhebung erfolgte anhand der PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) zu „Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome“.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TELEPATH handelt es sich um eine zweiarmige, offene Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nicht-kontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotential für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Es ergaben sich keine weiteren Faktoren, die das Verzerrungspotential zusätzliche erhöhen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Symptome des zentralen Nervensystems

Tabelle 4-151: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bezogen auf Depressionen (Safety-Population)

Patient (Geschlecht/ Alter/Dosis)	Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Intensität	Dauer (Tage)	Zeit bis zum Auftreten	Zusammenhang mit Studienmedikation
1 (weiblich/ 58/ 500 mg tid)	Depression	Mild	20	86	Kein Zusammenhang
2 (männlich/ 68/ 500 mg tid)	Depressive Verstimmung	Moderat	n.z.	2	Möglicherweise
3 (weiblich/ 64/ 500 mg tid)	Depressive Verstimmung	Mild	n.z.	83	Kein Zusammenhang
4 (männlich/ 65/ 500 mg tid	Depression	Moderat	142	28	Möglicherweise
	Depressive Verstimmung	Moderat	n.z.	260	Kein Zusammenhang
5 (weiblich/ 68/ 500 mg tid)	Depressive Verstimmung	Mild	n.z.	170	Kein Zusammenhang

tid: dreimal täglich (“*ter in die*”), n.z.: nicht zutreffend

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der PTs zu „Depressionen“ und „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse zeigten 5 Patienten insgesamt 6 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bezogen auf Depressionen. Alle Patienten erhielten dreimal täglich 500 mg Telotristatethyl. Darunter gab es 2 Männer und 3 Frauen im Alter von 58 bis 68 Jahren. Zwei Patienten hatten eine zugrundeliegende Depression. Einer dieser beiden Patienten wurde zu Baseline mit Fluoxetin behandelt und erhielt begleitend Labetalol. Ein weiterer Patient hatte eine zugrundeliegende Angststörung und begann 2 Monate vor der Diagnosestellung Depression eine Behandlung mit Paroxetin. Ein Patient hatte einen zugrundeliegenden Hyperthyroidismus und erhielt begleitend Oxycodon; ein weiterer Patient erhielt Bisoprolol.

Die Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bezogen auf Depressionen lag bei 2 bis 260 Tagen ohne erkennbare Clusterbildung. Alle Ereignisse wurden als mild bis moderat eingestuft. Vier der 6 Ereignisse wurden nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht und 2 Ereignisse wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Die Ereignisse hatten keine Änderung der Studienmedikation zur Folge. Zwei der Ereignisse klangen nach 20 bzw. 142 Tagen ab. Vier Ereignisse dauerten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch an.

Nur ein Ereignis (depressive Verstimmung) wurde mit Antidepressiva behandelt. Dieses Ereignis wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Dieser Patient hatte bereits eine unbehandelte Depression zu Baseline. Er wurde anschließend mit Mirtazapin behandelt. Die Depression dauerte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch an.

Keines der Ereignisse wurde als schwerwiegend bewertet, mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht oder führte zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einem Studienabbruch. Für 5 der 6 Ereignisse lag die Bewertung nach der *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* vor. Keines der 5 Ereignisse erfüllte diese Kriterien für eine schwere depressive Störung.

Gastrointestinale Symptome

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – gastrointestinale Symptome – nach PT aus weitere Untersuchungen (TELEPATH) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Interimsanalyse)

	Telotristatethyl 250 mg N=10		**Telotristatethyl 500 mg N=56**		**Gesamt N=66**	
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**
Abdominalschmerz	1 (10,0)	1	9 (16,1)	10	10 (15,2)	11
Diarrhö	2 (20,0)	2	7 (12,5)	12	9 (13,6)	14
Übelkeit	2 (20,0)	4	6 (10,7)	10	8 (12,1)	14
Obstipation	1 (10,0)	1	3 (5,4)	3	4 (6,1)	4
Schmerzen Oberbauch	1 (10,0)	1	2 (3,6)	2	3 (4,5)	3
Erbrechen	0	0	3 (5,4)	4	3 (4,5)	4
Aufstoßen	1 (10,0)	1	1 (1,8)	1	2 (3,0)	2
Gastrointestinale Schmerzen	0	0	2 (3,6)	2	2 (3,0)	2
Häufige Darmentleerungen	0	0	1 (1,8)	1	1 (1,5)	1

PT: *Preferred Term*

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bezüglich gastrointestinaler Symptome erfolgte anhand der PTs „gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren“ sowie „Kotstein“. Zusätzlich wurde manuell nach unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bezogen auf gastrointestinale Symptome unter den berichteten unerwünschten Ereignissen gesucht.

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse hatten 25 Patienten insgesamt 55 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bezogen auf gastrointestinale Symptome: 5 Patienten, die dreimal täglich 250 mg Telotristatethyl erhielten, und 20 Patienten, die dreimal täglich 500 mg Telotristatethyl erhielten. Bei 12 der Patienten handelte es sich um Männer und bei 13 Patienten um Frauen (Alter: 39 bis 89 Jahre).

Bei den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um Abdominalschmerz (n =10, 15,2 %), Diarrhö (n=9, 13,6 %) und Übelkeit (n=8, 12,1 %). Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse war für 51 der 55 Ereignisse bekannt und lag bei 1 Tag bis etwa 14 Monate ohne erkennbare Clusterbildung. Die Dauer der Ereignisse, die für 36 Ereignisse vorlag, lag bei 1 Tag bis etwa 4 Monate, wobei 25 Ereignisse 2 Wochen oder weniger andauerten. Fünf Ereignisse wurden als schwer bewertet, alle anderen als mild oder moderat. Neun der 55 Ereignisse wurden als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet (möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv). Alle anderen wurden nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht. Bei einem Ereignis wurde die Dosierung der Studienmedikation reduziert und für ein Ereignis unterbrochen. Beide Ereignisse klangen aber ab. Für die übrigen 51 Ereignisse erfolgte keine Anpassung der Studienmedikation, von denen 38 Ereignisse abklangen. Keines dieser Ereignisse führte zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einem Studienabbruch. Neun Ereignisse wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, wobei diese Ereignisse alle als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden und wieder abklangen.

Unerwünschte Ereignisse in der vorliegenden Studie traten am häufigsten im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf. Die Ereignisse waren überwiegend mild bis moderat, nicht schwerwiegend, vorübergehend, erforderten keine Behandlung und führten nicht zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einem Studienabbruch.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Telotristatethyl wurden die Ereignisse Obstipation und Kotstein besonders überwacht. Insgesamt zeigten 4 Patienten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse jeweils ein Ereignis Obstipation und kein Patient Kotstein (1 Patient 250 mg Telotristatethyl tid und 3 Patienten 500 mg Telotristatethyl tid). Das Ereignis Obstipation wurde bei einer 70-jährigen Frau als schwerwiegend eingestuft. Sie hatte bereits 2 Mal einen Dünndarmverschluss mit Resektion und erhielt zu Studienbeginn dreimal täglich 500 mg Telotristatethyl sowie begleitend narkotische Analgetika (narkotische Schmerzmittel) und Diphenoxylat mit Atropin. Die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 8 Monaten. Das Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet und klang nach 2 Tagen wieder ab, ohne dass eine Anpassung der Studienmedikation erfolgte. Die übrigen 3 Ereignisse wurden als nicht schwerwiegend bewertet und waren mild oder moderat.

Zwei dieser Ereignisse wurden nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht und klangen wieder ab. Ein Ereignis wurde mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht und klang nach einer Dosisreduktion der Studienmedikation wieder ab.

Obwohl das Ereignis Obstipation ein häufiges Symptom der zugrundeliegenden Erkrankung sowie der begleitenden medikamentösen Therapie ist, kann eine Rolle von Telotristatethyl in der Entstehung dieses Ereignisses aufgrund seines Wirkmechanismus jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Leber-spezifische Symptome

Tabelle 4-153: Patienten mit Leber-spezifischen Ereignissen, die als unerwünschte Ereignisse berichtet wurden (Safety-Population)

Patient (Geschlecht/ Alter/Dosis)	Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Intensität	Dauer (Tage)	Zeit bis zum Auftreten	Zusammenhang mit Studienmedikation
1 (weiblich/ 62/ 500 mg tid)	ALP im Blut erhöht (1144 U/L)	Moderat	93	77	Kein Zusammenhang
	Bilirubin im Blut erhöht (70,6 µmol/L)	Moderat	93	77	Kein Zusammenhang
	Cholangitis	Moderat	353	3	Kein Zusammenhang
	Cholelithiasis	Moderat	93	1	Kein Zusammenhang
2 (weiblich/ 68/ 500 mg tid)	AST erhöht (63 U/L)	Mild	n.z.	1	Zusammenhang
	ALP im Blut erhöht (186 U/L)	Mild	n.z.	1	Zusammenhang
	ALP im Blut erhöht (187 U/L)	Mild	n.z.	88	Kein Zusammenhang
	ALP im Blut erhöht (174 U/L)	Mild	n.z.	170	Kein Zusammenhang
3 (männlich/ 70/ 500 mg tid)	Hepatomegalie	Mild	n.z.	57	Kein Zusammenhang
4 (weiblich/ 61/ 500 mg tid	Leberschmerzen	Mild	7	161	Kein Zusammenhang
	Leberschmerzen	Mild	n.z.	169	Kein Zusammenhang

Tid: dreimal täglich, ALP: Alkalische Phosphatase, AST: Aspartat-Aminotransferase, n.z.: nicht zutreffend

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bezüglich Leber-spezifische Symptome erfolgte anhand der PTs „Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome“, „Alkalische Phosphatase im Blut anomal“, „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ und „Gamma-Glutamyltransferase“. Nach unerwünschten Ereignissen von

besonderem Interesse bezogen auf Leberenzym-Anomalitäten wurden manuell unter den berichteten unerwünschte Ereignissen gesucht.

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse gab es 4 Patienten, die 9 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse hinsichtlich Leberenzym-Anomalitäten zeigten. Es handelte sich dabei um einen Mann und 3 Frauen im Alter von 61 bis 70 Jahren. Bei 3 dieser 4 Patienten lag ein metastasierter NET mit Lebermetastasen vor. Bei einer Person wurden keine Lebermetastasen berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse lag bei 1 bis 170 Tage ohne erkennbare Clusterbildung. Alle Ereignisse wurden als mild bis moderat eingestuft. Sieben der 9 unerwünschten Ereignisse wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Zwei Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht und Alkalische Phosphatase im Blut anomal) wurden bei einem Patienten mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Drei der 9 Ereignisse klangen innerhalb von 77 Tagen ab und 6 Ereignisse dauerten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch an. Es erfolgten keine Anpassungen bezüglich der Studienmedikation. Keines der Ereignisse wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bewertet, führte zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einem Studienabbruch.

Die manuelle Suche nach unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bezogen auf Leberenzym-Anomalitäten ergab die PTs akutes Leberversagen, chronisches Leberversagen und Leberversagen. Diese Ereignisse wurden für 2 Patienten mit NET mit Leberversagen berichtet, die dreimal täglich 500 mg Telotristatethyl zu Studienbeginn erhielten. Die Ereignisse wurden bei beiden Patienten als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Ein weiterer Patient (70 Jahre) mit Lebermetastasen zeigte eine Hepatomegalie nach 57 Tagen der Behandlung mit dreimal täglich 500 mg Telotristatethyl. Dieses Ereignis wurde nicht als schwerwiegend bewertet, führte nicht zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einem Studienabbruch und wurde nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Placebo-kontrollierte Studien deuten darauf hin, dass Telotristatethyl zu einem erhöhten Risiko von erhöhten Leberenzym-Werten führt. In der offenen Studie TELEPATH hatten die erhöhten Enzymwerte jedoch keine klinisch signifikanten Auswirkungen und es gab keinen Fall von Medikamenten-induziertem Leberschaden.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Für die offene Langzeitstudie TELEPATH wurden *a priori* keine Subgruppenanalysen geplant. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden keine Subgruppenanalysen herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es handelt sich bei TELEPATH um eine zweiarmige, offene Langzeitstudie, für die bisher nur eine Interimsanalyse vorliegt. Die finalen Ergebnisse werden voraussichtlich im Sommer 2018 vorliegen. Aufgrund des Studiendesigns und da nur 10 Patienten die zugelassene Dosierung in der Studie erhielten, werden die Ergebnisse von TELEPATH nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, aber ergänzend im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Ergebnisse werden im Dossier deskriptiv zusammengefasst.

Morbidität und Lebensqualität

Als Wirksamkeitsendpunkte bzw. Endpunkte zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms sowie die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und GI.NET21 erhoben. Die kleine Patientenzahl in der zulassungskonformen Dosierung, das offene Studiendesign und die zum jetzigen Stand verfügbaren Daten (Interimsanalyse) lassen derzeit keine Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Studie TELEPATH zu den Effekten von Telotristatethyl auf die Morbidität und Lebensqualität zu.

Sicherheit

Die Ergebnisse der Interimsanalyse der Studie TELEPATH liefern Langzeitdaten von Patienten, die mit einer mittleren kumulativen Behandlungsdauer (Phase II- und Phase III-Studien) von 31,32 Wochen mit Telotristatethyl 250 mg dreimal täglich bzw. 500 mg dreimal täglich behandelt wurden. Telotristatethyl hat sich insgesamt als sehr sicheres Arzneimittel erwiesen. Es gab drei Todesfälle, jedoch standen diese nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. Vier der 66 Patienten brachen bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Keine der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Erhöhte Leberenzym-Werte wurden beobachtet, jedoch führte dies in keinem Fall zu einem klinisch signifikanten Ereignis und es gab keine klinisch signifikanten Fälle von Leberschädigungen, die auf Telotristatethyl zurückzuführen waren.

Bei den am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um gastrointestinale Ereignisse (15,2 % Abdominalschmerz, 13,6 % Diarrhö und 12,1 % Übelkeit). Diese führten jedoch in keinem Fall zu einem Studienabbruch.

Die Inzidenz einer Depression war mit 8 % gering. Die Ereignisse hinsichtlich Depressionen waren alle milder oder moderater Intensität, erforderten in der Regel keine Behandlung und führten auch nicht zu einem Studienabbruch bzw. einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation. Depressionen bzw. ähnliche Symptome führten somit zu keiner Beeinträchtigung der Langzeiteinnahme von Telotristatethyl.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Xermelo® handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Xermelo® auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Xermelo® erfolgte im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der RCTs TELESTAR und TELECAST. Ergänzend wird eine offenen Langzeitstudie TELEPATH durchgeführt, für die bisher jedoch lediglich eine Interimsanalyse vorliegt.

Bei den Studien TELESTAR und TELECAST handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische, parallele Phase III-Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom untersucht. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Bei beiden Studien handelt es sich um Evidenz der Evidenzstufe I, die gemäß IQWiG Allgemeine Methoden 5.0 dem höchsten Evidenzgrad bei der Rangordnung verschiedener Studienarten entsprechen [5].

Bei der Studie TELEPATH handelt es sich um eine offene, zweiarmige, multizentrische Phase III-Langzeitstudie. Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Telotristatethyl über einen Zeitraum von 84 Wochen. Aufgrund des Studiendesigns entspricht TELEPATH einer niedrigen Evidenzstufe. Bei einer unkontrollierten Studie muss generell von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Da die finale Auswertung der Studie TELEPATH voraussichtlich erst im Sommer 2018 vorliegen wird, wird im vorliegenden Dossier eine Interimsanalyse deskriptiv dargestellt. Aufgrund des Studiendesigns und da nur 10 Patienten die zugelassene Dosierung in der Studie erhielten, werden die Ergebnisse von TELEPATH nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Sämtliche im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte der Studien TELESTAR, TELECAST und TELEPATH sind patientenrelevant (siehe auch Abschnitt 4.2.5.1).

Aufgrund der Evidenzstufe, dem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkte ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzen die Ergebnisse der Studien TELESTAR und TELECAST somit eine hohe Aussagekraft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei dem Karzinoid-Syndrom handelt es sich um eine stark beeinträchtigende Symptomatik, die einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und den Alltag der Patienten hat. Als wichtige Behandlungsziele in der Therapie des Karzinoid-Syndroms gilt insbesondere eine Verbesserung der stark beeinträchtigenden Diarrhö und der damit verbundenen täglichen Anzahl der Stuhlgänge. Die Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö stellt auch das Symptom dar, welches den größten Einfluss auf die Lebensqualität hat [1-3].

Die Behandlung des Karzinoid-Syndroms erfolgt in erster Linie durch eine Therapie mit Somatostatin-Analoga. 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 [81]. Man geht davon aus, dass dies bei etwa 20 % bis 40 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom zusätzliche medizinische Maßnahmen benötigen [42, 82]. Für diese Patienten gibt es nur wenige (zugelassene) medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsalternativen. In Leitlinien wird als medikamentöse Therapie eine Therapie mit Interferon alpha-2b in Kombination mit Somatostatin-Analoga-Therapie genannt. Für Interferon alpha-2b liegt jedoch nur Evidenz eines sehr niedrigen Evidenzgrades vor (u. a. ältere Fallberichte, retrospektive Studien oder offene Beobachtungsstudien). In der Praxis wird es zudem zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils nur sehr selten eingesetzt. Zugelassen ist außerdem eine Zugabe (zu den Somatostatin-Analoga) von dreimal täglich kurzwirksames Octreotid, wenn die Therapie unter der Depotformulierung nicht ausreichend ist. In der Praxis und nach Leitlinien-Empfehlungen wird hier häufig eine Dosiseskalation mit der Depotformulierung vorgenommen, da diese deutlich einfacher anzuwenden ist als eine dreimal tägliche Injektion. Bei dieser Maßnahme handelt es sich jedoch um eine off-label Maßnahme. Unter den in Leitlinien empfohlenen nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen werden insbesondere lokoregionäre oder ablative Therapien (u. a. Chemo- oder Radio-Embolisation, Radiofrequenzablation) sowie Debulking Chirurgie (Reduktion der Tumormasse) genannt. Klare Richtlinien, Empfehlungen oder vergleichende Studien mit systemischen Behandlungen gibt es bezüglich dieser Therapien jedoch nicht [68]. Die Wahl der nicht-medikamentösen Therapieoptionen richtet sich nach verschiedenen individuellen Kriterien und Tumorparametern und hängt wesentlich vom Gesundheitszustand des Patienten, von der Erfahrung des Arztes und letztlich von der Verfügbarkeit der Methode ab. Zufriedenstellende zugelassene Therapieoptionen gibt es jedoch für Patienten mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie bisher nicht. Mit Telotristatethyl steht ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung, welches eine neue Behandlungsoption für diese Patienten darstellt.

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität

Die Ergebnisse der Studien TELESTAR und TELECAST zeigten unter der Behandlung mit Telotristatethyl in der zugelassenen Dosierung eine statistisch signifikante Reduktion der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo (gemittelt über die doppelblinde Studienphase). Diese statistisch signifikante Reduktion trat bereits nach nur wenigen Wochen auf und dauerte bis zum Studienende (Woche 12) an. Die beobachteten Effekte (Hedges`g) sind gemäß IQWiG Allgemeine Methoden 5.0 als mindestens klein zu bewerten. Zu Woche 12 lag die durchschnittliche Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge bei 0,877 im Placebo-Arm und bei 1,715 im Telotristatethyl 250 mg-Behandlungsarm. Wie bereits unter Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt wurde, hat sich in Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit NET gezeigt, dass eine Reduktion der Anzahl der Stuhlgänge von bereits 1 oder 2 Stuhlgängen pro Tag eine hohe klinische Relevanz für Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom hat [1, 16, 17, 19]. Die Robustheit der Ergebnisse wurde zusätzlich anhand mehrerer Sensitivitätsanalysen gezeigt.

In einer Responder-Analyse wurden Patienten mit einer dauerhaften Response betrachtet, die definiert waren als Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über mindestens 50 % der doppelblinden Studienphase (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In der Studie TELESTAR ergab die Auswertung doppelt so viele Responder im Telotristatethyl 250 mg-Arm im Vergleich zu Placebo (44 % vs. 20 %). In der Studie TELECAST gab es keinen Responder im Placebo-Arm und 10 (40 %) Responder im Telotristatethyl 250 mg-Arm. In beiden Studien war der Unterschied statistisch signifikant und klinisch relevant. Anhand der IQWiG Allgemeine Methoden 5.0 lässt sich für das vorliegende schwerwiegende Symptom in beiden Fällen aus dem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall für das relative Risiko das Ausmaß des Effekts „beträchtlich“ ableiten.

Dieser beträchtliche Effekt lässt sich auch aus der Betrachtung der Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung der Stuhlfrequenz ableiten. So ergab sich eine 2,29-fach (TELESTAR) bzw. 3,91-fach (TELECAST) erhöhte Wahrscheinlichkeit eine anhaltende ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Placebo zu erreichen. Für das vorliegende schwerwiegende Symptom lässt sich aus dem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio das Ausmaß des Effekts „beträchtlich“ ableiten. Telotristatethyl führt somit zu einer spürbaren Linderung des Krankheitssymptoms, welches den größten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat und den Alltag der Patienten erheblich einschränkt [1-3].

Zusammenfassend wird für die Reduktion der täglichen Stuhlgänge insbesondere durch den beobachteten Effekt bei Patienten mit einer dauerhaften Response und der Ereigniszeitanalyse das Ausmaß „beträchtlich“ abgeleitet.

Ein weiterer bedeutsamer Endpunkt in der Indikation Karzinoid-Syndrom ist die Reduktion der 5-HIES (Urin) (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In beiden Studien TELESTAR und TELECAST zeigten alle Auswertungen eine statistisch signifikante Reduktion der 5-HIES (Urin) über die doppelblinde Studienphase. Für die prozentuale Änderung zu Woche 12 im Vergleich zu

Baseline zeigte sich ein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Telotristatethyl (TELESTAR). Dieser Effekt kann hinreichend sicher als mindestens „klein“ angesehen werden (IQWiG Allgemeine Methoden 5.0). Für die anderen Auswertungen zu dem Endpunkt Reduktion der 5-HIES (Urin) ergaben sich keine klinisch relevanten Effekte, was sich zum Teil durch die hohe Variabilität der 5-HIES (Urin) erklären lässt. Diese beobachtete Variabilität kann zum einen durch den Zeitpunkt der Messung im Verhältnis zum Zeitpunkt der Gabe von Octreotid erklärt werden und zum anderen durch eine variable Serotoninproduktion, die in der Natur des Tumors begründet ist. Weitere mögliche Einflussfaktoren sind Unterschiede in der Ernährung oder Probleme bei der Einhaltung der Anweisung, den Urin über einen Zeitraum von 24 Stunden zu sammeln. Daher lässt sich zusammenfassend für den beobachteten Effekt für den Endpunkt 5-HIES (Urin) das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ abgeleitet.

In den Endpunkten Flush-Episoden, abdominelle Schmerzen, zwingender Stuhldrang, Übelkeit und subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms gab es mehrheitlich numerische Vorteile für Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die fehlende statistische Signifikanz lässt sich zum Teil durch methodische Aspekte erklären. So hatten nicht alle Patienten zu Baseline Flush-Episoden oder nur sehr wenige Flush-Episoden. In der Studie TELESTAR hatten zum Beispiel zu Baseline nur 52 der 136 Patienten (39 %) im Durchschnitt mindestens 2 Flush-Episoden pro Tag. Eine Mindestanzahl an Flush-Episoden war laut Einschlusskriterien in beiden Studien (TELESTAR und TELECAST) auch nicht vorgesehen. Hinzu kommt, dass alle (TELESTAR) bzw. die Mehrheit (TELECAST) der Patienten bereits Somatostatin-Analoga zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten, die ebenfalls zu der geringen Rate zu Baseline beigetragen haben können. Das Feststellen einer statistisch signifikanten Reduktion der Flush-Episoden ist daher bei den sehr geringen Baseline-Werten unwahrscheinlich. Ähnlich verhielt es sich mit dem Endpunkt „Abdominelle Schmerzen“. Es gab kein Einschlusskriterium, welches die „Abdominellen Schmerzen“ näher definiert hat (z. B.: Mindestscore). Zu Baseline lag in der Studie TELESTAR der mittlere Score für abdominelle Schmerzen bei nur 2,5 bis 2,6 auf der 11-stufigen NRS-Skala. Die Mehrheit der Patienten hatte Baseline-Werte von unter 2. Es ist daher für diesen sekundären Endpunkt unwahrscheinlich eine statistisch signifikante Verbesserung zu detektieren, zumal die Studie nicht auf diesen Endpunkt gepowert war.

Zusammenfassend lässt sich für die Morbiditätsendpunkte Flush-Episoden, abdominelle Schmerzen, zwingender Stuhldrang, Übelkeit und subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms das Ausmaß des Zusatznutzens **nicht quantifizieren**.

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte in den vorliegenden Studien über den validierten allgemeinen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem validierten krankheitsspezifischen Fragebogen für NET-Patienten, dem EORTC QLQ-GI.NET21. Ergänzend wurde eine Exit-Interview-Teilstudie zur Erfassung der Patientenpräferenzen bzw. Erfahrungen aus der Studie TELESTAR durchgeführt, über die in diesem Abschnitt noch berichtet wird.

In beiden Studien, TELESTAR und TELECAST, zeigten sich anhand der EORTC-Fragebögen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Telotristatethyl und Placebo. Mögliche Gründe für die geringen beobachteten Unterschiede zwischen Placebo und Telotristatethyl sind vielfältig. So haben beide Fragebögen nur sehr wenige Antwortoptionen, es erfolgt keine Gewichtung der wichtigsten Symptome und die Studien wurden nicht gepowert, um Unterschiede anhand der beiden Fragebögen zu erfassen. Zudem sind Veränderungen, die mit dem EORTC QLQ-C30 oder QLQ-GI.NET21 gemessen werden können, in der Regel erst nach einem längeren Studienzeitraum messbar. Im vorliegenden Indikationsgebiet wird zwar davon ausgegangen, dass die Reduktion der Stuhlfrequenz ein Ereignis ist, welches sich relativ schnell einstellen wird, jedoch gibt es einige Hinweise aus der Literatur, die vermuten lassen, dass beide Fragebögen nicht sensitiv genug sind, um kleine Veränderungen zu detektieren [83, 84]. Dies wurde im Vorfeld bereits mit den Zulassungsbehörden diskutiert, jedoch gibt es im vorliegenden Indikationsgebiet derzeit keine geeigneteren bzw. besseren Tools zur Erfassung der Lebensqualität, so dass dennoch auf die EORTC QLQ-C30- und QLQ-GI.NET21-Fragebögen zurückgegriffen wurde.

In der Studie TELESTAR wurde zusätzlich eine Exit-Interview-Teilstudie durchgeführt [3]. Diese hatte die folgenden Ziele:

- Erfassung von Erfahrungen, die Patienten mit den Symptomen des Karzinoid-Syndroms machen
- Erfassung der Relevanz und klinischen Bedeutung von Veränderung von Symptomen (z. B. Reduktion der Stuhlfrequenz)
- Einschätzung, welche Symptomveränderungen für den Patienten am wichtigsten sind und inwiefern diese das Leben mit dem Karzinoid-Syndrom beeinflussen

Für diese Teilstudie wurde ein unabhängiges Institut beauftragt, welches auf solche Fragestellungen spezialisiert ist (RTI-HS). Es handelte sich dabei um ein halbstrukturiertes Telefoninterview mit Patienten, die an der doppelblinden Studienphase teilgenommen haben. Patienten, das klinische Personal und die Interviewer waren verblindet. Alle Studienmaterialien mussten von der zuständigen Ethikkommission genehmigt werden und alle interviewten Patienten mussten eine schriftliche Einwilligungserklärung vorlegen. Jedes Interview wurde aufgenommen und transkribiert. Die Interviews erfolgten innerhalb von zwei Wochen nach dem letzten Erhebungszeitpunkt (Woche 12). Folgende Kernthemen wurden abgefragt:

- Symptome des Karzinoid-Syndroms vor der Teilnahme an der klinischen Studie
- Die relative Wichtigkeit der Symptome und Einfluss bzw. Auswirkungen der Symptome
- Veränderungen und Ausmaß der Veränderungen nach der klinischen Studie

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse war aufgrund der semi-quantitativen Auswertung der Studie nicht möglich. Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt [3].

Es wurden insgesamt 35 Patienten aus 5 Ländern interviewt. Vor der Studie berichteten 97,1 % der Patienten über häufige Stuhlgänge, 85,7 % einen zwingenden Stuhldrang, 80,7 % Flushing, 62,9 % abdominelle Schmerzen und/oder Beschwerden und 14 % Übelkeit. Unter den drei wichtigsten Symptomen, die es aus Sicht der Patienten zu behandeln gilt, wurden insbesondere die Diarrhö (54,3 %), die häufigen Stuhlgänge (48,6 %), Flushing (45,7 %) sowie zwingende Stuhlgänge (34,3 %) genannt. Auf die Frage, welche Aspekte in der Behandlung der Diarrhö, den Patienten am wichtigsten war, wurde am häufigsten die Stuhlfrequenz (12/19) und der zwingende Stuhldrang (8/19) genannt. Im Alltag hatten die Symptome des Karzinoid-Syndroms am meisten Einfluss auf soziale und/oder körperliche Aktivitäten/Hobbies (80,0 %), wobei auch hier insbesondere die häufigen Stuhlgänge (68,6 %) als das Symptom mit den größten Auswirkungen auf die Lebensqualität genannt wurden.

Im Interview berichteten 71 % der Patienten (n=24) eine Verbesserung der Symptome während der Studie. Unter diesen Patienten berichteten 87,5 % eine Verbesserung in der Anzahl der Stuhlgänge, 79,2 % eine Verbesserung der Stuhlkonsistenz, 58,3 % eine Verbesserung des zwingenden Stuhldrangs, 50 % fühlten sich energievoller/tatkräftiger und 33,3 % berichteten eine Verbesserung hinsichtlich der Flush-Episoden. Insbesondere die Verbesserung der Stuhlfrequenz wurde als das Symptom mit der größten Verbesserung genannt. Unter diesen 24 Patienten bewerteten 21 Patienten die beobachteten Verbesserungen als wichtig bzw. relevant. Diese Verbesserungen hatten insbesondere Einfluss auf soziale und/oder körperliche Aktivitäten/Hobbies (37,5 %), auf die Tatkraft (37,5 %), auf das allgemeine Wohlbefinden/Gesundheit (33,3 %) und auf das emotionale Befinden (33,3 %).

Von den 35 Patienten antworteten 33 Patienten auf die Frage nach der Zufriedenheit mit der Studienmedikation. Zwölf Patienten waren „sehr zufrieden“. Alle 12 Patienten erhielten Telotristatethyl (Placebo: 0/9, Telotristatethyl 250 mg: 5/9, Telotristatethyl 500 mg: 7/15). Es gab unter den 35 Patienten, 9 Patienten mit einer dauerhaften Response. Acht dieser Patienten erhielten Telotristatethyl und waren alle „sehr zufrieden“ mit der Studienmedikation. Ein Patient mit einer dauerhaften Response kam aus dem Placebo-Arm. Dieser berichtete jedoch „keine Zufriedenheit“ mit der Behandlung.

Es wurde zudem eine Korrelation zwischen der berichteten Verbesserung in der Veränderung der Stuhlfrequenz und der berichteten Zufriedenheit mit der Studienmedikation beobachtet ($R=0,66$, $p<0,001$).

Die Ergebnisse dieser Teilstudie unterstreichen eindrucksvoll die erhebliche Belastung, die Patienten mit dem Karzinoid-Syndrom erfahren. Unter Patienten, die mindestens 4 Stuhlgänge pro Tag zu Baseline hatten, waren die häufigen und zwingenden Stuhlgänge das vorrangige Symptom, welches es zu behandeln galt. Eine Verbesserung dieser Symptomatik führte insbesondere zu einer Verbesserung im Alltag, wie zum Beispiel das Gefühl, das Haus

wieder verlassen zu können oder die Wiederaufnahme der Teilnahme an sozialen oder anderen Aktivitäten.

Zusammenfassend zeigen die Patienten zwar eine deutliche Verbesserung in der für sie relevanten und die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomatik des Karzinoid-Syndroms (insbesondere Reduktion der Stuhlfrequenz), jedoch ließ sich dieser Effekt anhand der beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und GI.NET21 aus den bereits genannten methodischen Limitationen der Fragebögen nicht quantifizieren.

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit

In beiden Studien TELESTAR und TELECAST ergaben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo für schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, sowie für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten. Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden gastrointestinalen Symptomen zugeordnet. Die Intensität dieser Ereignisse wurde in der überwiegenden Mehrheit als mild bis moderat eingestuft. Weder in den offenen Extensionsphasen beider RCTs noch in der Langzeitstudie ergaben sich bis zum derzeitigen Zeitpunkt Sicherheitsbedenken. Xermelo® erweist sich insgesamt als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel. Für die Sicherheit lässt sich somit weder ein quantifizierbarer Zusatznutzen noch ein Nachteil ableiten.

Patienten mit einer dauerhaften Response

Eine dauerhafte Response wurde in der Studie TELESTAR *a priori* definiert als Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Sie wurde als Maß für die Beständigkeit bzw. Dauerhaftigkeit der Veränderung der Stuhlfrequenz herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass es jeweils in den beiden Telotristatethyl-Behandlungsarmen doppelt so viel Responder gab im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-26).

Post-hoc Auswertungen zeigten, dass Patienten mit einer dauerhaften Response nach 12 Wochen statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Dies betraf die patientenrelevanten Endpunkte Flush-Episoden, abdominelle Schmerzen, zwingender Stuhldrang, Übelkeit, 5-HIES (Urin), die Domänen Gesundheitszustand/Lebensqualität und Schmerz des EORTC QLQ-C30 und die Domäne gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-GI.NET21. Dauerhafte Responder zeigten zudem numerische Vorteile bei der Betrachtung schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, die zum vorzeitigen Studienabbruch führten sowie bei unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es haben sich keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens von Telotristatethyl

Telotristatethyl erweist sich in allen Studien als wirksame Behandlungsoption für Patienten mit der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie. Für diese Patientengruppe gibt es bisher keine zugelassenen, zufriedenstellenden Behandlungsalternativen. Dies spiegelt sich in der Vielfalt an off-label Maßnahmen wider, die in der Praxis angewandt und in Leitlinien empfohlen werden. Telotristatethyl zeigt insbesondere klinisch relevante Vorteile in der Reduktion der Stuhlfrequenz, die konsistent über alle betrachteten Auswertungen und unabhängig von Baseline-Charakteristika oder Schwere der Diarrhö, zu beobachten war, was zudem die Robustheit der Ergebnisse unterstreicht. Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, hatten dabei eine viel höhere Wahrscheinlichkeit auf eine dauerhafte Response hinsichtlich einer klinisch relevanten Reduktion in der täglichen Stuhlfrequenz im Vergleich zu Placebo. Die beobachteten Vorteile zeigten sich über die gesamte doppelblinde Studienphase und darüber hinaus (offene Extensionsphase). Die häufige und durch bisherige Therapien nicht kontrollierbare Stuhlfrequenz stellt dabei das Symptom dar, das die Lebensqualität der Patienten am meisten beeinflusst und erhebliche Auswirkungen auf körperliche, soziale und emotionale Lebensbereiche hat. Telotristatethyl erweist sich zudem als sehr sicheres Arzneimittel. Die unter der Behandlung mit Telotristatethyl beobachteten Nebenwirkungen wurden als leicht und moderat eingestuft und waren gut kontrollierbar. Zusammenfassend liegt aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Abschwächung schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Der Zusatznutzen von Xermelo® gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt, da es sich hierbei um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Xermelo® auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Xermelo® erfolge im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der RCTs der höchsten Evidenzstufe TELESTAR und TELECAST.

Zusätzlich gibt es eine derzeit noch laufende, offene Langzeitstudie TELEPATH der Phase III, die zur Zulassung eingereicht wurde. TELEPATH liefert neben den RCTs TELESTAR und TELECAST zusätzliche Informationen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit von Telotristatethyl über einen Zeitraum von 84 Wochen. Derzeit liegt jedoch nur eine Interimsanalyse vor. Die finalen Auswertungen werden für Sommer 2018 erwartet. Die Ergebnisse dieser Interimsanalyse werden im vorliegenden Dossier aus Transparenzgründen zwar dargestellt, jedoch werden sie aufgrund des Studiendesigns und da nur 10 Patienten die zugelassene Dosierung in der Studie erhielten, für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen. Bisher bestätigen die Daten aus TELEPATH die Sicherheit und Verträglichkeit von Telotristatethyl, die bereits in den pivotalen Studien festgestellt wurde.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht angezeigt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht angezeigt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-155: Liste der eingeschlossenen Studien

Bezeichnung	Studienberichte	Studienregistereinträge	Publikationen
TELESTAR	[6]	[56-59]	[9]
TELECAST	[7]	[60-64]	Nicht zutreffend
TELEPATH	[8]	[71-75]	Nicht zutreffend

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.
2. Gelhorn HL, Kulke MH, O'Dorisio T, Yang QM, Jackson J, Jackson S, et al. (2016): Patient-reported Symptom Experiences in Patients With Carcinoid Syndrome After Participation in a Study of Telotristat Etiprate: A Qualitative Interview Approach. Clinical therapeutics; 38(4):759-68.

3. Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2016): LX1606.301 Substudy: Assessing Treatment Benefit of Telotristat Etiprate in Patients with Carcinoid Syndrome: Patient Exit Interviews and Select Clinical Trial Results - Final Report.
4. Ipsen Pharma GmbH (2017): Xermelo® 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 10.10.2017]. URL: http://www.fachinfo.de.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0. [Zugriff: 10.07.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
6. Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2017): LX1606.1-301-CS Final Clinical Study Report - A Phase 3, Randomzied, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy.
7. Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2017): LX1606.1-303-CS Final Clinical Study Report - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome.
8. Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2016): LX1606.1-302-CS Interim Clinical Study Report - A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606).
9. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, et al. (2017): Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 35(1):14-23.
10. Novartis Pharma (1988): Sandostatin® LAR Depot. [Zugriff: 30.03.2017]. URL: https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/sandostatin_lar.pdf.
11. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouche O, Catus F, et al. (2000): Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. Cancer; 88(4):770-6.
12. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, Walter T, Toumpanakis C, Morse MA, et al. (2015): Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. Drug design, development and therapy; 9:5075-86.
13. Kulke MH (2016): Emerging treatment options for carcinoid syndrome. Clinical advances in hematology & oncology : H&O; 14(9):666-7.
14. 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.
15. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, Mohideen P, de Herder WW, Arnold R, et al. (2012): Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. Endocrine-related cancer; 19(5):657-66.
16. 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.

17. Ruszniewski 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.
18. Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2015): A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending, Multidose Study to Determine the Safety and Tolerability of Orally Administered LX1606 in Subjects with Symptomatic Carcinoid Syndrome Refractory to Stable-dose Octreotide Long-acting Release Depot Therapy.
19. Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, et al. (1996): Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. Gut; 39(2):279-83.
20. EMA (2014): Follow-up Protocol Assistance - Telotristat etiprate (LX1606 Hippurate) - EMA/CHMP/SAWP/78801/2014 CONFIDENTIAL.
21. 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.
22. Lexicon (2013): Statistical Analysis Summary - Assessment of the Magnitude of Clinical Relevant Changes in the Mean Daily Number of Bowel Movements - Clinical Studies LX1606.202 and LX1606.203.
23. Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA (2011): Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien. Deutsches Ärzteblatt; Jg. 108 (18):305-12.
24. 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.
25. Vinik A, Feliberti E, Perry RR (2014): Carcinoid Tumors. [Zugriff: 20.10.2016]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279162/.
26. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. (2012): Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut; 61(1):6-32.
27. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. (2008): Assessment of pain. British journal of anaesthesia; 101(1):17-24.
28. 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.
29. 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.
30. Kaupp-Roberts SD, Srirajaskanthan R, Ramage JK (2015): Symptoms and Quality of Life in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours. EMJ Oncol; 3(1):34-40.
31. 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.
32. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM (2008): Carcinoid heart disease. International journal of cardiology; 129(3):318-24.

33. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME (2007): Carcinoid heart disease. Circulation; 116(24):2860-5.
34. 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.
35. 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.
36. Fox DJ, Khattar RS (2004): Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. Heart; 90(10):1224-8.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Haig J, Kohli M, Pastor L, Feuilly M, Marteau F, Gabriel S, et al. (2017): Carcinoid Heart Disease (CHD): Prognostic Value of 5-HIAA and Impact on Survival - A Systematic Literature Review. Poster presented at the 14th annual ENETS conference, Barcelona, Spain, March 8-10 2017.
41. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. (2004): Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Neuroendocrinology; 80(6):394-424.
42. 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.
43. 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.
44. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. (2009): ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology; 90(2):194-202.
45. 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.
46. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute; 85(5):365-76.

47. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. (2011): The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health and quality of life outcomes; 9:106.
48. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. (2016): Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. Journal of clinical epidemiology; 69:79-88.
49. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 16(1):139-44.
50. EORTC (2006): EORTC QLQ-GI.NET21 - English. [Zugriff: 15.03.2017]. URL: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_gi.net21_english.pdf.
51. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, Plum LM, Ardill J, Taal B, et al. (2013): Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. British journal of cancer; 108(2):301-10.
52. 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.
53. Ipsen Pharma GmbH (2017): Post-hoc Berechnungen von Effektschätzern - TELESTAR.
54. Ipsen Pharma GmbH (2017): Post-hoc Berechnungen von Effektschätzern - TELECAST.
55. Ipsen Pharma GmbH (2017): Post-hoc Auswertungen zu "durable responder".
56. Lexicon Pharmaceuticals (2012): NCT01677910 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients With Carcinoid Syndrome Not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy (NCT01677910). Stand des Eintrags: 07.04.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01677910
57. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2012): 2012-003460-47 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome Not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy (2012-003460-47). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003460-47
58. Lexicon Pharmaceuticals (2012): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients With Carcinoid Syndrome Not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy (NCT01677910). Stand des Eintrags: 18.04.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01677910
59. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2012): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome Not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy (2012-003460-47). [Zugriff:

15.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html

60. Lexicon Pharmaceuticals (2014): NCT02063659 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients With Carcinoid Syndrome (NCT02063659). Stand des Eintrags: 31.03.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02063659
61. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2013): 2013-001543-31 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome (2013-001543-31). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001543-31
62. Lexicon Pharmaceuticals (2014): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients With Carcinoid Syndrome (NCT02063659). Stand des Eintrags: 10.04.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02063659
63. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2013): EUCTR2013-001543-31-BE - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome (EUCTR2013-001543-31-BE). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001543-31-BE
64. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2013): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome (2013-001543-31). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
65. Lexicon Pharmaceuticals (2009): NCT00853047 - Study of LX1606 in Subjects With Symptomatic Carcinoid Syndrome Not Managed by Stable-Dose Octreotide Therapy (NCT00853047). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00853047
66. Lexicon Pharmaceuticals (2009): Study of LX1606 in Subjects With Symptomatic Carcinoid Syndrome Not Managed by Stable-Dose Octreotide Therapy (NCT00853047). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00853047
67. Lewis SJ, Heaton KW (1997): Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scandinavian journal of gastroenterology; 32(9):920-4.
68. 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.
69. Ipsen Pharma GmbH (2017): Post-hoc Berechnungen - TELESTAR - Sensitivitätsanalysen Sicherheitsentpunkte.
70. Ipsen Pharma GmbH (2017): Post-hoc Berechnungen - TELECAST - Sensitivitätsanalysen Sicherheitsentpunkte.
71. Lexicon Pharmaceuticals (2013): NCT02026063 - A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate

(LX1606) (NCT02026063). Stand des Eintrags: 12.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02026063

72. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2013): 2013-002596-18 - A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) (2013-002596-18). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002596-18
73. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2013): EUCTR2013-002596-18-DE - A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) - TELEPATH (Telotristat Etiprate – Expanded Treatment for Patients with Carcinoid Syndrome Symptoms) (EUCTR2013-002596-18-DE). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002596-18-DE
74. Lexicon Pharmaceuticals (2013): A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) (NCT02026063). Stand des Eintrags: 24.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02026063
75. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2013): A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) (2013-002596-18). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
76. Lexicon Pharmaceuticals (2010): NCT01104415 - A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending Dose, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects With Symptomatic Carcinoid Syndrome (NCT01104415). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01104415
77. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2009): 2009-016973-13 - A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending-Dose, Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects with Symptomatic Carcinoid Syndrome [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016973-13
78. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2009): EUCTR2009-016973-13-DE - A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending-Dose, Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects with Symptomatic Carcinoid Syndrome (EUCTR2009-016973-13-DE). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016973-13-DE
79. Lexicon Pharmaceuticals (2010): A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending Dose, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects With Symptomatic Carcinoid Syndrome (NCT01104415). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104415
80. Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2009): A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending-Dose, Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects with Symptomatic Carcinoid Syndrome (2009-016973-13). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html

81. Hofland LJ, Lamberts SW (2003): The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. Endocrine reviews; 24(1):28-47.
82. 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.
83. Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Martin-Perez E, Crespo G, Serrano R, Llanos M, et al. (2015): Health-related quality of life in well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer Metastasis Rev; 34(3):381-400.
84. Chau I, Casciano R, Willet J, Wang X, Yao JC (2013): Quality of life, resource utilisation and health economics assessment in advanced neuroendocrine tumours: a systematic review. European journal of cancer care; 22(6):714-25.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-156 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE® 1946 to August Week 1 2017, Ovid MEDLINE® Daily Update August 14, 2017 Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations August 14, 2017
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.08.2017
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Es erfolgte keine Einschränkung über Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	telotristat*.mp.	21
2	Xermelo.mp.	2
3	(LX1606 or LX 1606 or LX-1606 or LX1032 or LX 1032 or LX-1032).mp.	4
4	or/1-3	22

Tabelle 4-157 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE

Datenbankname	Embase 1974 to 2017 August 14
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.08.2017
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Es erfolgte keine Einschränkung über Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp telotristat/ or exp telotristat etiprate/ or exp telotristat ethyl/	89
2	telotristat*.mp.	96
3	Xermelo.mp.	5
4	(LX1606 or LX 1606 or LX-1606 or LX1032 or LX 1032 or LX-1032).mp.	67
5	or/1-4	107

Tabelle 4-158 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	15.08.2017
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Es erfolgte keine Einschränkung über Suchfilter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	telotristat*	14
2	Xermelo	0
3	(LX1606 or LX 1606 or LX-1606 or LX1032 or LX 1032 or LX-1032)	1
4	#1 or #2 or #3	14

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine weitere Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Strategie zur bibliographischen Studiensuche unter Anhang 4-A1 und umfasste sowohl RCTs als auch weitere Studientypen. Die Suche erlaubte somit ebenfalls die Identifikation von weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-159 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.08.2017
Suchstrategie	Telotristat OR telotristat etiprate OR telotristatethyl OR telotristat ethyl OR Xermelo OR LX1606 OR LX-1606 OR “LX 1606” OR LX1032 OR LX-1032 OR “LX 1032”
Treffer	14 (davon 5 relevant: 3 für Suche nach RCT und 2 für Suche nach weiteren Untersuchungen)

Tabelle 4-160 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.08.2017
Suchstrategie	Telotristat* OR Xermelo OR LX1606 OR LX-1606 OR “LX 1606” OR LX1032 OR LX-1032 OR “LX 1032”
Treffer	5 (davon 4 relevant: 2 für Suche nach RCT und 2 für Suche nach weiteren Untersuchungen)

Tabelle 4-161 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in WHO-ICTRP

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx
Datum der Suche	15.08.2017
Suchstrategie	Telotristat* OR Xermelo OR LX1606 OR LX-1606 OR LX 1606 OR LX1032 OR LX-1032 OR LX 1032
Treffer	35 Treffer zu 19 Studien (davon 18 Treffer für 5 Studien relevant: 3 für Suche nach RCT und 2 für Suche nach weiteren Untersuchungen)

Tabelle 4-162 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.08.2017
Suchstrategie	Telotristat* ODER Xermelo ODER LX1606 ODER LX-1606 ODER LX 1606 ODER LX1032 ODER LX-1032 ODER LX 1032 [Textfelder]
Treffer	4 (davon 4 relevant: 2 für Suche nach RCT und 2 für Suche nach weiteren Untersuchungen)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine weitere Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Strategie zur bibliographischen Studiensuche unter Anhang 4-B1 umfasste sowohl RCTs als auch weitere Studientypen. Die Suche erlaubte somit ebenfalls die Identifikation von weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine Volltextsichtung war für den Ausschluss von Treffern der bibliografischen Literaturrecherche nicht erforderlich. Es konnten alle identifizierten Treffer anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Eine Volltextsichtung war für den Ausschluss von Treffern der bibliografischen Literaturrecherche nicht erforderlich. Es konnten alle identifizierten Treffer anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-163 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)

Zitat	Studientitel	Registernummer	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
1	Lexicon Pharmaceuticals (2017): LX1606.1-401-CS LX1606.401 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - An Observational Study to Evaluate the Real-world Experience of Patients Who Are Initiating Treatment With Telotristat Ethyl (XERMELO™) (NCT03223428). Stand des Eintrags: 18.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03223428	NCT03223428	A5
2	Ipsen (2016): D-FR-01017-001 2015-004120-64 (EudraCT Number) - A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of Telotristat Etiprate in Male and Female Subjects With Mild, Moderate and Severe Hepatic Impairment and Matched Subjects With Normal Hepatic Function (NCT02683577). Stand des Eintrags: 31.08.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02683577	NCT02683577	A1
3	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-109-NRM LX1606.109 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-period, Single Sequence Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Octreotide Acetate Injection (Sandostatin®) on the Pharmacokinetics of Single-dose Telotristat Etiprate in Healthy Male and Female Subjects (NCT02195635). Stand des Eintrags: 06.09.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02195635	NCT02195635	A1

4	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-107-NRM LX1606.107 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 1, Randomized, Single Center, Open Label, 2 Sequence, 2 Period, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of Telotristat Etiprate (LX1606 Hippurate) in Healthy Male and Female Subjects (NCT02157584). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02157584	NCT02157584	A1
5	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-106-NRM LX1606.106 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-period, Single Sequence Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple-dose Telotristat Etiprate on the Pharmacokinetics of Single-dose Fexofenadine, a Sensitive P Glycoprotein Substrate, in Healthy Male and Female Subjects (NCT02157558). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02157558	NCT02157558	A1
6	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-105-NRM LX1606.105 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Positive Controlled, 3-period, 6-sequence, Crossover Study to Define the Electrocardiogram Effects of a Single Dose of Telotristat Etiprate (LX1606) 1500 mg Compared With Placebo and Open Label Moxifloxacin in Healthy Subjects: A Thorough QT Study (NCT02155205). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02155205	NCT02155205	A1
7	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-108-NRM LX1606.108 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 1, Open-Label, Single-Center, 2-Period, Single-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple-Dose Telotristat Etiprate on the Pharmacokinetics of Single-Dose Midazolam, a Sensitive P450-3A4 Substrate, in Healthy Male and Female Subjects (NCT02147808). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02147808	NCT02147808	A1
8	Lexicon Pharmaceuticals (2013): LX1606.1-302-CS LX1606.302 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) (NCT02026063). Stand des Eintrags: 12.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02026063	NCT02026063	A4 (LX1606.302/ TELEPATH)

9	Lexicon Pharmaceuticals (2013): LX1606.1-104-NRM - A Phase 1, Open-label, Non-randomised, Single-dose Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-Telotristat Etiprate (LX1606) in Healthy Male Subjects (NCT01932528). Stand des Eintrags: 22.10.2013. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01932528	NCT01932528	A2
10	Lexicon Pharmaceuticals (2011): LX1606.1-204-UC LX1606.204 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) LX1032 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - Phase 2 Assessment of the Relationship Between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects With Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (NCT01456052). Stand des Eintrags: 12.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01456052	NCT01456052	A1
11	Lexicon Pharmaceuticals (2010): Protocol LX1606.1-203-CS LX1606.203, LX1032 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending Dose, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects With Symptomatic Carcinoid Syndrome (NCT01104415). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01104415	NCT01104415	A4 (LX1606.203)
EU-CTR			
12	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2011): LX1606.1-204-UC - Phase 2 Assessment of the Relationship between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects with Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (2011-003532-32). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003532-32	2011-003532-32	A1
13	Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2009): LX1606.1-203-CS - A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending-Dose, Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects with Symptomatic Carcinoid Syndrome (2009-016973-13). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016973-13	2009-016973-13	A4 (LX1606.203)
14	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2013): LX1606.1-302-CS - A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) (2013-002596-18). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002596-18	2013-002596-18	A4 (LX1606.302/ TELEPATH)

WHO ICTRP			
15	Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2009): LX1606.1-203-CS - A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending-Dose, Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects with Symptomatic Carcinoid Syndrome (EUCTR2009-016973-13-DE). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016973-13-DE	2009-016973-13	A4 (LX1606.203)
16	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2011): LX1606.1-204-UC - Phase 2 Assessment of the Relationship between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects with Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (EUCTR2011-003532-32-LT). Stand des Eintrags: 26.11.2013. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003532-32-LT	2011-003532-32	A1
17	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2011): LX1606.1-204-UC - Phase 2 Assessment of the Relationship between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects with Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (EUCTR2011-003532-32-SK). Stand des Eintrags: 27.01.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003532-32-SK	2011-003532-32	A1
18	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2013): LX1606.1-302-CS - A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) - TELEPATH (Telotristat Etiprate – Expanded Treatment for Patients with Carcinoid Syndrome Symptoms) (EUCTR2013-002596-18-DE). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002596-18-DE	2013-002596-18	A4 (LX1606.302/ TELEPATH)
19	Lexicon Pharmaceuticals (2010): LX1606.203, LX1032 Protocol LX1606.1-203-CS - A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending Dose, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects With Symptomatic Carcinoid Syndrome (NCT01104415). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104415	NCT01104415	A4 (LX1606.203)

20	Lexicon Pharmaceuticals (2011): LX1032 LX1606.1-204-UC LX1606.204 - Phase 2 Assessment of the Relationship Between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects With Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (NCT01456052). Stand des Eintrags: 23.03.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01456052	NCT01456052	A1
21	Lexicon Pharmaceuticals (2013): LX1606.1-104-NRM - A Phase 1, Open-label, Non-randomised, Single-dose Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-Telotristat Etiprate (LX1606) in Healthy Male Subjects (NCT01932528). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932528	NCT01932528	A2
22	Lexicon Pharmaceuticals (2013): LX1606.1-302-CS LX1606.302 - A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) (NCT02026063). Stand des Eintrags: 24.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02026063	NCT02026063	A4 (LX1606.302/ TELEPATH)
23	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-108-NRM LX1606.108 - A Phase 1, Open-Label, Single-Center, 2-Period, Single-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple-Dose Telotristat Etiprate on the Pharmacokinetics of Single-Dose Midazolam, a Sensitive P450-3A4 Substrate, in Healthy Male and Female Subjects (NCT02147808). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02147808	NCT02147808	A1
24	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-105-NRM LX1606.105 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Positive Controlled, 3-period, 6-sequence, Crossover Study to Define the Electrocardiogram Effects of a Single Dose of Telotristat Etiprate (LX1606) 1500 mg Compared With Placebo and Open Label Moxifloxacin in Healthy Subjects: A Thorough QT Study (NCT02155205). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155205	NCT02155205	A1

25	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-106-NRM LX1606.106 - A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-period, Single Sequence Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple-dose Telotristat Etiprate on the Pharmacokinetics of Single-dose Fexofenadine, a Sensitive P Glycoprotein Substrate, in Healthy Male and Female Subjects (NCT02157558). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157558	NCT02157558	A1
26	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-107-NRM LX1606.107 - A Phase 1, Randomized, Single Center, Open Label, 2 Sequence, 2 Period, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of Telotristat Etiprate (LX1606 Hippurate) in Healthy Male and Female Subjects (NCT02157584). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157584	NCT02157584	A1
27	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-109-NRM LX1606.109 - A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-period, Single Sequence Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Octreotide Acetate Injection (Sandostatin®) on the Pharmacokinetics of Single-dose Telotristat Etiprate in Healthy Male and Female Subjects (NCT02195635). Stand des Eintrags: 19.09.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195635	NCT02195635	A1
28	Ipsen (2016): 2015-004120-64 D-FR-01017-001 - A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of Telotristat Etiprate in Male and Female Subjects With Mild, Moderate and Severe Hepatic Impairment and Matched Subjects With Normal Hepatic Function (NCT02683577). Stand des Eintrags: 12.09.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02683577	NCT02683577	A1
29	Lexicon Pharmaceuticals (2017): LX1606.1-401-CS LX1606.401 - An Observational Study to Evaluate the Real-world Experience of Patients Who Are Initiating Treatment With Telotristat Ethyl (XERMELO™) (NCT03223428). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223428	NCT03223428	A5
PharmNet.Bund			
30	Lexicon Pharmaceuticals, Inc (2009): A Phase 2, Open-Label, Multi-Center, Serial Ascending-Dose, Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LX1606 in Subjects with Symptomatic Carcinoid Syndrome (2009-016973-13). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-016973-13	A4 (LX1606.203)

31	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2013): A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606) (2013-002596-18). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-002596-18	A4 (LX1606.302/ TELEPATH)
A1 - Population nicht wie definiert **A2 - Intervention nicht wie definiert** **A3 - Kein relevanter Endpunkt berichtet** **A4 - Nicht der geforderte Studientyp** **A5 - Publikationstyp/Keine ausführliche Ergebnisdarstellung (z.B. Volltextpublikation, Beschreibung in Registereinträgen, Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch)** **A6 - Komparator**			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-164 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)

Zitat	Studientitel	Registernummer	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
1	Lexicon Pharmaceuticals (2017): LX1606.1-401-CS LX1606.401 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - An Observational Study to Evaluate the Real-world Experience of Patients Who Are Initiating Treatment With Telotristat Ethyl (XERMELO™) (NCT03223428). Stand des Eintrags: 18.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03223428	NCT03223428	A5
2	Ipsen (2016): D-FR-01017-001 2015-004120-64 (EudraCT Number) - A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of Telotristat Etiprate in Male and Female Subjects With Mild, Moderate and Severe Hepatic Impairment and Matched Subjects With Normal Hepatic Function (NCT02683577). Stand des Eintrags: 31.08.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02683577	NCT02683577	A1

3	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-109-NRM LX1606.109 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-period, Single Sequence Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Octreotide Acetate Injection (Sandostatin®) on the Pharmacokinetics of Single-dose Telotristat Etiprate in Healthy Male and Female Subjects (NCT02195635). Stand des Eintrags: 06.09.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02195635	NCT02195635	A1
4	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-107-NRM LX1606.107 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 1, Randomized, Single Center, Open Label, 2 Sequence, 2 Period, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of Telotristat Etiprate (LX1606 Hippurate) in Healthy Male and Female Subjects (NCT02157584). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02157584	NCT02157584	A1
5	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-106-NRM LX1606.106 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-period, Single Sequence Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple-dose Telotristat Etiprate on the Pharmacokinetics of Single-dose Fexofenadine, a Sensitive P Glycoprotein Substrate, in Healthy Male and Female Subjects (NCT02157558). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02157558	NCT02157558	A1
6	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-105-NRM LX1606.105 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Positive Controlled, 3-period, 6-sequence, Crossover Study to Define the Electrocardiogram Effects of a Single Dose of Telotristat Etiprate (LX1606) 1500 mg Compared With Placebo and Open Label Moxifloxacin in Healthy Subjects: A Thorough QT Study (NCT02155205). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02155205	NCT02155205	A1
7	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-108-NRM LX1606.108 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 1, Open-Label, Single-Center, 2-Period, Single-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple-Dose Telotristat Etiprate on the Pharmacokinetics of Single-Dose Midazolam, a Sensitive P450-3A4 Substrate, in Healthy Male and Female Subjects (NCT02147808). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02147808	NCT02147808	A1

8	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-303-CS LX1606.303 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients With Carcinoid Syndrome (NCT02063659). Stand des Eintrags: 31.03.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02063659	NCT02063659	A4 (LX1606.303/ TELACAST)
9	Lexicon Pharmaceuticals (2013): LX1606.1-104-NRM - A Phase 1, Open-label, Non-randomised, Single-dose Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-Telotristat Etiprate (LX1606) in Healthy Male Subjects (NCT01932528). Stand des Eintrags: 22.10.2013. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01932528	NCT01932528	A2
10	Lexicon Pharmaceuticals (2012): LX1606.1-301-CS LX1606.301 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients With Carcinoid Syndrome Not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy (NCT01677910). Stand des Eintrags: 07.04.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01677910	NCT01677910	A4 (LX1606.301/ TELESTAR)
11	Lexicon Pharmaceuticals (2011): LX1606.1-204-UC LX1606.204 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) LX1032 (Other Identifier: Lexicon Pharmaceuticals, Inc.) - Phase 2 Assessment of the Relationship Between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects With Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (NCT01456052). Stand des Eintrags: 12.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01456052	NCT01456052	A1
12	Lexicon Pharmaceuticals (2009): Protocol LX1606.1-202-CS LX1606.202 LX1032 - Study of LX1606 in Subjects With Symptomatic Carcinoid Syndrome Not Managed by Stable-Dose Octreotide Therapy (NCT00853047). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00853047	NCT00853047	A4 (LX1606.202)

EU-CTR			
13	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2011): LX1606.1-204-UC - Phase 2 Assessment of the Relationship between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects with Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (2011-003532-32). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003532-32	2011-003532-32	A1
14	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2013): LX1606.1-303-CS - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome (2013-001543-31). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001543-31	2013-001543-31	A4 (LX1606.303/ TELECAST)
15	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2012): LX1606.1-301-CS - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome Not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy (2012-003460-47). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003460-47	2012-003460-47	A4 (LX1606.301/ TELESTAR)
WHO ICTRP			
16	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2011): LX1606.1-204-UC - Phase 2 Assessment of the Relationship between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects with Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (EUCTR2011-003532-32-LT). Stand des Eintrags: 26.11.2013. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003532-32-LT	2011-003532-32	A1
17	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2011): LX1606.1-204-UC - Phase 2 Assessment of the Relationship between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects with Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (EUCTR2011-003532-32-SK). Stand des Eintrags: 27.01.2014. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003532-32-SK	2011-003532-32	A1

18	Lexicon Pharmaceuticals (2009): LX1032 LX1606.202 Protocol LX1606.1-202-CS - Study of LX1606 in Subjects With Symptomatic Carcinoid Syndrome Not Managed by Stable-Dose Octreotide Therapy (NCT00853047). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00853047	NCT00853047	A4 (LX1606.202)
19	Lexicon Pharmaceuticals (2011): LX1032 LX1606.1-204-UC LX1606.204 - Phase 2 Assessment of the Relationship Between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Orally Administered LX1606 in Subjects With Acute, Mild to Moderate Ulcerative Colitis (NCT01456052). Stand des Eintrags: 23.03.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01456052	NCT01456052	A1
20	Lexicon Pharmaceuticals (2012): LX1606.1-301-CS LX1606.301 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients With Carcinoid Syndrome Not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy (NCT01677910). Stand des Eintrags: 18.04.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01677910	NCT01677910	A4 (LX1606.301/ TELESTAR)
21	Lexicon Pharmaceuticals (2013): LX1606.1-104-NRM - A Phase 1, Open-label, Non-randomised, Single-dose Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-Telotristat Etiprate (LX1606) in Healthy Male Subjects (NCT01932528). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932528	NCT01932528	A2
22	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-303-CS LX1606.303 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients With Carcinoid Syndrome (NCT02063659). Stand des Eintrags: 10.04.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02063659	NCT02063659	E/A4
23	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-108-NRM LX1606.108 - A Phase 1, Open-Label, Single-Center, 2-Period, Single-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple-Dose Telotristat Etiprate on the Pharmacokinetics of Single-Dose Midazolam, a Sensitive P450-3A4 Substrate, in Healthy Male and Female Subjects (NCT02147808). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02147808	NCT02147808	A1

24	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-105-NRM LX1606.105 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Positive Controlled, 3-period, 6-sequence, Crossover Study to Define the Electrocardiogram Effects of a Single Dose of Telotristat Etiprate (LX1606) 1500 mg Compared With Placebo and Open Label Moxifloxacin in Healthy Subjects: A Thorough QT Study (NCT02155205). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155205	NCT02155205	A1
25	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-106-NRM LX1606.106 - A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-period, Single Sequence Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple-dose Telotristat Etiprate on the Pharmacokinetics of Single-dose Fexofenadine, a Sensitive P Glycoprotein Substrate, in Healthy Male and Female Subjects (NCT02157558). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157558	NCT02157558	A1
26	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-107-NRM LX1606.107 - A Phase 1, Randomized, Single Center, Open Label, 2 Sequence, 2 Period, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of Telotristat Etiprate (LX1606 Hippurate) in Healthy Male and Female Subjects (NCT02157584). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157584	NCT02157584	A1
27	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2013): LX1606.1-303-CS - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome (EUCTR2013-001543-31-BE). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001543-31-BE	2013-001543-31	A4 (LX1606.303/ TELECAST)
28	Lexicon Pharmaceuticals (2014): LX1606.1-109-NRM LX1606.109 - A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-period, Single Sequence Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Octreotide Acetate Injection (Sandostatin®) on the Pharmacokinetics of Single-dose Telotristat Etiprate in Healthy Male and Female Subjects (NCT02195635). Stand des Eintrags: 19.09.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195635	NCT02195635	A1

29	Ipsen (2016): 2015-004120-64 D-FR-01017-001 - A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of Telotristat Etiprate in Male and Female Subjects With Mild, Moderate and Severe Hepatic Impairment and Matched Subjects With Normal Hepatic Function (NCT02683577). Stand des Eintrags: 12.09.2016. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02683577	NCT02683577	A1
30	Lexicon Pharmaceuticals (2017): LX1606.1-401-CS LX1606.401 - An Observational Study to Evaluate the Real-world Experience of Patients Who Are Initiating Treatment With Telotristat Ethyl (XERMELO™) (NCT03223428). Stand des Eintrags: 24.07.2017. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223428	NCT03223428	A5
PharmNet.Bund			
31	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2012): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome Not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA) Therapy (2012-003460-47). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-003460-47	A4 (LX1606.301/ TELESTAR)
32	Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (2013): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome (2013-001543-31). [Zugriff: 15.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-001543-31	A4 (LX1606.303/ TELECAST)

A1 - Population nicht wie definiert

A2 - Intervention nicht wie definiert

A3 - Kein relevanter Endpunkt berichtet

A4 - Nicht der geforderte Studientyp

A5 - Publikationstyp/Keine ausführliche Ergebnisdarstellung (z.B. Volltextpublikation, Beschreibung in Registereinträgen, Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch)

A6 - Komparator

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-165 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-165 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LX1606.301 - TELESTAR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von Telotristatethyl in mindestens einer (oder mehr) der verwendeten Dosierungen hinsichtlich einer Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge in Patienten, die keine ausreichende Symptomkontrolle mit Somatostatin-Analoga erreicht haben, zu zeigen. Für diesen Vergleich wurde die mittlere Veränderung über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase hinweg mit den Baseline-Werten verglichen. Das sekundäre Ziel der Studie war die folgenden Effekte von Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo in Patienten, die keine ausreichende Symptomkontrolle mit Somatostatin-Analoga erreicht haben, zu untersuchen: • Veränderung von Baseline in 5-HIES (Urin) zu Woche 12. • Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über alle Zeitpunkte. • Veränderung von Baseline in Abdominalschmerz gemittelt über alle Zeitpunkte.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie mit parallelen Behandlungsgruppen (Telotristatethyl 250 mg tid, Telotristatethyl 500 mg tid und Placebo tid). Das Zuteilungsverhältnis auf die drei Studienarme lag bei 1:1:1. Die Studie bestand aus einer Screening/Run-In Phase von mindestens 3 bis 4 Wochen (in Abhängigkeit der Dosierungsfrequenz der Therapie mit Somatostatin-Analoga) zur Erfassung der Baseline-Symptomatik (Tagebuch). Patienten, die in dieser Phase eine Compliance von 75% zeigten, kamen für die Teilnahme an der Studie in Frage. Diese Patienten erhielten ab Tag 1 die erste von 2 oralen Dosen von Telotristatethyl (250 oder 500 mg tid) oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo tid für 12 Wochen. Eine verblindete Titrationsphase erfolgte für die Patienten, die auf die 500 mg tid Dosierung randomisiert wurden, in den ersten 7 Tagen. In dieser Titrationsphase bekamen alle Patienten 2 Tabletten tid (1x 250 mg und 1 Placebo oder 2x Placebo). Nach diesen 7 Tagen erhielten alle Patienten die Dosierung, auf die sie randomisiert wurden. Die Dosierung wurde in den nachfolgenden 11 Wochen nicht mehr verändert. Alle Patienten mussten die bestehende Behandlung mit Somatostatin-Analoga in der bestehenden Dosierung für die 12-wöchige Behandlungsphase beibehalten. Nach dieser 12-wöchigen Behandlungsphase war eine Extensionsphase geplant, in der alle Patienten 500 mg tid erhielten (offenes Design). In Woche 13, zu Beginn der Extensionsphase, erfolgte eine 7-tägige verblindete Umstellungsphase für die Patienten, die auf Placebo tid oder 250 mg tid Telotristatethyl randomisiert wurden. Eine Verringerung der Dosierung von Telotristatethyl war in der Extensionsphase erlaubt, sofern es Hinweise auf eine Unverträglichkeit gab. Nach einer Behandlung mit 250 mg tid Telotristatethyl konnte die Dosierung nach Ermessen des Arztes und nach Rücksprache mit dem Medizinischen Monitor des Sponsors nach einer bestimmten Phase wieder auf 500 mg tid angepasst werden. Patienten, die Unverträglichkeiten mit 250 mg Telotristatethyl tid zeigten, konnten von der Studie ausgeschlossen werden. Nach einem möglichen Studienausschluss müssen die Patienten an einer 14-tägigen Nachbeobachtungszeit teilnehmen, in der keine Studienmedikation verabreicht wird.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt wurden im Verlauf der Studie 5 globale Änderungen des Studienprotokolls vorgenommen. Die folgende Auflistung fasst die relevanten Änderungen der Studienmethodik, die mit diesen 5 Amendment eingeführt wurden, zusammen: <u>Amendment 1 (01.08.2012)</u> • Zwei Ausschlusskriterien wurden hinzugefügt (#1 und 3) um sicherzustellen, dass keine Patienten eingeschlossen werden, die Diarrhö haben, die aber nicht auf das Karzinoid-Syndrom zurückzuführen ist. • Ausschlusskriterien #15 und #16 wurden im Wortlaut verändert, um sicherzustellen, dass nur klinisch signifikante Befunde, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigten könnten, ausgeschlossen wurden. • Die Entnahme einer Stuhlprobe zum Screening wurde ergänzt. • Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurde ergänzt (Ereignisse des zentralen Nervensystems u. a. Depression, Migräne). <u>Amendment 2 (11.04.2013)</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der sekundäre Endpunkt bezüglich der anhaltenden Response wurde geändert auf: Anteil an Responder mit ≥ 30 % Reduktion (vormals: 25 %) der täglichen Stuhlgänge für ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase. Diese Änderung basierte auf einem Review neuer Daten aus Phase II –Studien, die durch wichtige Meinungsführer im Indikationsgebiet durchgeführt wurde. Analog dazu wurden „andere Wirksamkeitsendpunkte“, die die ursprünglich gewählte Grenze von 25 % beinhalteten, angepasst. • Die Angabe „etwa 50 Studienzentren“ wurden nun auf „etwa 70 Studienzentren“ für den Einschluss von Patienten geändert. <u>Amendment 3 (06.09.2013)</u> • Der Wortlaut der sekundären Ziele bzw. der „andere Wirksamkeitsendpunkte“ wurde angepasst bzw. diese wurden näher definiert, um der klinischen Bedeutung von zusätzlichen pathologischen und körperlichen Manifestationen des Karzinoid-Syndroms gerecht zu werden. • Die Angabe „etwa 70 Studienzentren“ wurden nun auf „etwa 100 Studienzentren“ für den Einschluss von Patienten geändert. • Ausschlusskriterium #5 wurde angepasst um Patienten, die eine Tumor-gerichtete Therapie hatten, die aber nur zu einer geringen oder zu keiner Reduktion der Stuhlgänge führte, die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen (ergänzt wurde 5b: Thrombozyten ≤ 75000 Zellen/mm^3 (anstatt vorher ≤ 100000 Zellen/mm^3). • Die Erhebung der Schlafqualität zu jeder Visite mittels einer Frage (Skala 0 bis > 4) wurde ergänzt. • Die Möglichkeit um Subgruppenanalysen für Sicherheitsendpunkte durchzuführen, wurde ergänzt. <u>Amendment 4 (17.04.2014)</u> • Einschlusskriterium #5: Der Wortlaut wurde dahingehend verändert, dass auch bei der Einnahme von höhere Dosierungen von Octreotid oder Lanreotid die in diesem Kriterium genannten Anforderungen an die minimale Dosis erfüllt sind. <u>Amendment 5 (20.01.2015)</u> • Ausschlusskriterium #16 wurde verändert: Die Limitierung der QTcF auf 450 ms wurde gelöscht, eine Studie in gesunden Probanden gezeigt hat, dass Telotristatethyl keinen Einfluss auf die Herzfrequenz oder andere Elektrokardiogramm-Parameter gezeigt hat. • Ausschlusskriterium # 8: Aus Gründen der Konsistenz wurde dieses Kriterium angepasst:“[…] hepatische Embolisation, Radiotherapie, radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga und/oder Tumor Debulking < 12 Wochen *vor Screening“ anstatt „*vor der „Run-In-Phase“.
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Patienten ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings 2. Histopathologisch bestätigter, gut differenzierter metastasierter NET dessen Ausmaß mittels Computertomographie, Magnetresonanztherapie oder Radionuklid-Verfahren dokumentiert ist. 3. Bekannte Anamnese des Karzinoid-Syndroms und zum Zeitpunkt der Run-In-Phase mindestens ≥ 4 Stuhlgänge pro Tag. Die Bestätigung der Eignung für die Studie erfolgt anhand der mittleren Anzahl der Stuhlgänge. 4. Eine stabile Dosierung mit Somatostatin-Analoga definiert als LAR (*long acting release*) oder Depot-Somatostatin-Analoga oder eine kontinuierliche subkutane Infusion über eine Pumpe. Die Patienten mussten die bestehende Dosierung und Frequenz stabil über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten vor der Run-In-Phase eingenommen haben. 5. Eine Minimum-Dosierung von LAR oder Depot Somatostatin-Analoga (höhere oder häufigere Dosierungen erfüllen diese minimale Dosis-Anforderung). Die Somatostatin-Analoga-Therapie muss im jeweiligen Land des Patienten bzw. der verschreibenden Ärzte für das Karzinoid-Syndrom zugelassen werden. a. Octreotid LAR 30 mg , 1x pro 4 Wochen b. Lanreotid Depot 120 mg, 1x pro 4 Wochen c. Patienten, die Somatostatin-Analoga zu den in a. und b. genannten Dosierungen nicht vertragen, können an der Studie mit der maximal verträglichen Dosis teilnehmen 6. Patienten im gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären eine adäquate (Fehlerquote < 1 %) Form der Geburtenkontrolle über den Studienzeitraum und bis zu 12 Wochen nach dem Follow-Up zu verwenden. Adäquate Methoden beinhalten Kondome mit Spermizid-Gel, Diaphragma mit Spermizid-Gel, Spirale (Intrauterinpessar), chirurgische Sterilisation, Vasektomie, orale Kontrazeptiva, Depot Progesteron-Injektionen, Progesteron-Implantat und Abstinenz während der Studie bis zu 12 Wochen nach dem Follow-Up-Visit. a. Gebärfähiges Alter ist definiert als Patienten, die keine chirurgische Sterilisation hatten oder noch nicht postmenopausal sind. Postmenopause ist definiert als Abwesenheit der Menstruation für mindestens 2 Jahre. Falls keine eindeutige Menopause vorliegt, kann eine Bestimmung des FSH-Wertes (Follikel-stimulierendes Hormon) > 50 IU/L zum Screening konfirmatorisch eingesetzt werden. 7. Fähigkeit und Bereitschaft zur Abgabe einer unterschriebenen Einverständniserklärung vor der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilnahme an jedweder Studien-bezogenen Maßnahme Ausschlusskriterien 1. Diarrhö, die auf eine andere Erkrankung als das Karzinoid-Syndrom zurückzuführen ist (u. a. Malabsorption von Fett oder Gallensäuren-Malabsorption) 2. Anwesenheit von mehr als 12 wässrigen Stuhlgängen pro Tag, die mit einer Volumenkontraktion, Dehydratisierung oder Hypotonie einhergeht und nach Einschätzung des Prüfarztes mit dem klinischen Syndrom der „*pancreatic-cholera*“ kompatibel ist. 3. Positives Ergebnis einer Stuhluntersuchung auf enterische Pathogene, Eier oder Parasiten oder *Clostridium difficile* zum Zeitpunkt des Screenings. 4. Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 60 % (siehe Studienprotokoll Appendix D) 5. Klinische hämatologische Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings: a. Absolute Neutrophilenzahl (ACN) ≤ 1500 Zellen/mm^3 oder b. Thrombozyten ≤ 75000 Zellen/mm^3 oder c. Hämoglobin (Hgb) ≤ 9 g/dL für Männer und ≤ 8 g/dL für Frauen 6. Hepatische Laborwerte (zum Screening): a. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT): • ≥ 5,5 *upper limit of normal* (ULN), wenn Patienten eine bekannte Krankheitsgeschichte mit Lebermetastasen haben oder • ≥ 2,5 ULN, wenn Patienten keine bekannte Krankheitsgeschichte mit Lebermetastasen haben b. Gesamt-Bilirubin > 1,5 x ULN (es sei denn der Patient hat eine bekannte Krankheitsgeschichte mit Gilbert`s Syndrom) oder c. Alkalische Phosphatase (ALP) ≥ 5 x ULN, sofern Gesamt-Bilirubin > ULN • Keine Obergrenze für ALP, falls Gesamt-Bilirubin ≤ ULN 7. Serum-Kreatinin ≥ 1,5 x ULN 8. Behandlung mit jeglicher Tumor-gerichteten Therapie, die folgende Maßnahmen miteinschließt (aber nicht nur auf diese Maßnahmen beschränkt): Interferon, Chemotherapie, mTOR Inhibitoren < 4 Wochen vor Screening oder hepatische Embolisation, Radiotherapie, radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga und/oder Tumor Debulking < 12 Wochen vor Screening 9. Größere Operation definiert als Maßnahmen, die eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vollnarkose oder eine größere Regionalanästhesie erfordern und innerhalb der 8 Wochen vor Screening stattgefunden haben 10. Eine Krankheitsgeschichte des Kurzdarmsyndroms 11. Schwangere oder stillende Frauen 12. Positiver Schwangerschaftstest 13. Lebenserwartung < 12 Monate zum Zeitpunkt des Screenings 14. Jegliche klinisch signifikante Befunde in der Krankheitsgeschichte zum Zeitpunkt des Screenings oder während der körperlichen Untersuchung (relativ zu der Patientenpopulation), die nach Ermessen des Prüfarztes oder des Medizinischen Monitors die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigten könnten. 15. Jede weitere klinisch signifikante Labor-Auffälligkeiten zum Zeitpunkt des Screenings, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigten könnte. 16. Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, Bradykardie oder Tachykardie, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigten könnten. 17. Alkohol- oder Substanzmissbrauch innerhalb der 2 Jahre vor Screening. 18. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb 30 Tage vor Screening oder therapeutische Prüfpräparate wie therapeutische Proteine oder Antikörper innerhalb von 90 Tage vor Screening. 19. Frühere Einnahme von Telotristatethyl. 20. Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Studie auf gerichtlichem oder behördlichem Antrag in einer Aufbewahrungsanstalt befinden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 62 Zentren am Screening von Patienten teil. Die Patienten der Studie wurden letztlich aus 48 Zentren aus 12 Ländern (USA, Kanada, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Italien, Frankreich, Spanien, Schweden, Belgien, Niederlande, Israel und Australien) eingeschlossen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden auf einen von drei Behandlungsarmen randomisiert und erhielten für die 12 Wochen der doppelblinden Studienphase folgende Interventionen: Gruppe1: 2 Tabletten tid, Telotristatethyl 250 mg + 1 Tablette Placebo Gruppe 2: 2 Tabletten tid: 2x Telotristatethyl 250 mg Gruppe 3: 2 Tabletten tid: Placebo Die Interventionen wurden oral eingenommen (Tablette). In den ersten 7 Tagen erfolgte eine verblindete Titrationsphase für Patienten, die auf 500 mg tid Telotristatethyl randomisiert wurden. In dieser

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Titrationsphase bekamen alle Patienten 2 Tabletten tid (1x 250 mg und 1 Placebo oder 2x Placebo). Nach diesen 7 Tagen erhielten alle Patienten die Dosierung, auf die sie randomisiert wurden (1x 250 mg und 1x Placebo, 2x 250 mg, 2x Placebo). Die Dosierung wurde in den nachfolgenden 11 Wochen nicht mehr verändert. Nach der 12-wöchigen doppelblinden Studienphase, traten die Patienten in eine 36-wöchige offene Extensionsphase ein, in der alle Patienten 500 mg tid Telotristatethyl erhielten. In Woche 13, zu Beginn dieser Extensionsphase, erfolgte eine 7-tägige verblindete Umstellungsphase für die Patienten, die auf Placebo tid oder 250 mg tid Telotristatethyl randomisiert wurden (1x 250g mg und 1x Placebo tid oder 2x 250 mg tid). Anschließend erhielten alle Patienten für 35 Wochen 500 mg Telotristatethyl tid.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Veränderung von Baseline in 5-HIES (Urin) zu Woche 12. • Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte. • Veränderung von Baseline in Abdominalschmerz gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte. <u>Weitere Endpunkte</u> • Anteil der Patienten mit einer anhaltenden Response, definiert als: Anteil der Responder mit ≥ 30 % Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge für ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase • Veränderung von Baseline im Gesamt-Score sowie in den einzelnen Domänen des EORTC QLQ-C30 & GI.NET21 gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche • Veränderung von Baseline in der täglichen Anzahl der Flush-Episoden zu jeder Studienwoche • Veränderung von Baseline in Abdominalschmerz gemittelt zu jeder Studienwoche • Veränderung von Baseline in der Stuhlfrequenz zu jeder Studienwoche • Veränderung zu Baseline in der Stuhlkonsistenz gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche • Anteil der Wochen, in denen Patienten eine angemessene Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms berichten • Anteil der Patienten, die eine angemessene Linderung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms berichten (zu jeder Studienwoche) • Veränderung von Baseline im subjektiven globalen Bewertung der Karzinoid-Syndrom-Symptome auf einer 11-Punkte NRS gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche • Anteil der Tage, an denen ein zwingender Stuhldrang berichtet wurde • Anteil der Tage, an denen Übelkeit berichtet wurde • Veränderung von Baseline in der Wahrnehmung/Schwere von Übelkeit gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche • Anzahl der Tage mit einer ≥ 30 % Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum durchschnittlichen Baseline-Wert • Anzahl der Tage mit einer durchschnittlichen ≥ 1,5 Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum durchschnittlichen Baseline-Wert • Zeit bis zu der ersten ≥ 30 % Verschlechterung in der Anzahl der Stuhlgänge, definiert als Zeit bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30 % über dem individuellen mittleren Baseline-Wert • Zeit bis zu der ersten anhaltenden ≥ 30 % Verbesserung in der Anzahl der Stuhlgänge, definiert als Zeit bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30 % unter dem individuellen mittleren Baseline-Wert • Zeit bis zu einer Reduktion um 3-Punkte in der wöchentlichen globalen Bewertung der Schwere der Karzinoid-Syndrom-Symptome, die über mindestens 50% der nachfolgenden Wochen bestehen bleibt (bei Patienten, die Daten von mindestens 4 Wochen ab dem Zeitpunkt der Response aufweisen) • Veränderung von Baseline in 5-HIES (Urin) gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu Woche 6 • Veränderung von Baseline in Plasma 5-HIAA gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche • Zusammenhang der Veränderungen von Baseline im Stuhlgang zu Stuhlkonsistenz, angemessene Linderung, Übelkeit, zwingender Stuhldrang und Abdominalschmerz • Zusammenhang von Baseline und Veränderung von Baseline und 5-HIES (Urin) zu Veränderung in der Anzahl der Stuhlfrequenz, Veränderung in der subjektiven globalen Bewertung, Zeit zu ersten Verbesserung in der Stuhlfrequenz, Zeit zu ersten Verschlechterung in der Stuhlfrequenz und Veränderung der Symptome (Abdominalschmerz, Stuhlkonsistenz, zwingender Stuhldrang und Übelkeit)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		über die Behandlungsperiode • Korrelation zwischen 5-HIAA im Urin und Plasma über die Zeit • Veränderung in der Frequenz der „Rescue kurz-wirkenden Somatostatin-Analoga“ zur Behandlung der den Darm betreffenden Symptome <u>Sicherheits-Endpunkte</u> • Häufigkeit der TEAE (*treatment emergent adverse events*), vermutete Nebenwirkungen, unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Tod • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline der klinischen Laborwerte • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline der Vitalparameter • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline der körperlichen Untersuchungen • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline des EKGs
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b Weitere wenige relevante Änderungen finden sich im Studienbericht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wird im Einklang mit der Definition des primären Wirksamkeitsendpunkts hergeleitet. Dieser Endpunkt wird als Rate ausgedrückt (Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige Behandlungsperiode): $\sum_{i=1\ to\ k}(X_i - \boldsymbol{X})/\sum_{i=1\ to\ k} I_i$ X_i= Anzahl der Stuhlgänge, die am i-ten Tag berichtet werden **X** = Anzahl der Stuhlgänge pro Tag gemittelt über Baseline (Run-In-Phase) I_i = Indikatorfunktion, die den Wert 1 annimmt, wenn ein Studientag einen validen Score zum Zähler beiträgt und 0, wenn dies nicht der Fall ist. Wobei: i=1 bis k Zeitpunkte, wobei k der letzte Tag der Behandlungsperiode entspricht, an dem ein valider, nicht-fehlender Wert für die Anzahl der Stuhlgänge vorliegt. Für Patienten, die früher die Studie beenden, wird der Wert 0 für die Tage nach dem letzten validen Wert für die Stuhlgänge dem Zähler und Nenner zugeordnet. Es wird angenommen, dass die mittleren Raten für die Population als μ_{500}, μ_{250} und μ_{pla} für 500 mg tid, 250 mg tid und Placebo ausgedrückt werden. Getestet wird auf: $\Delta_{500} = \mu_{500} - \mu_{pla}$ und $\Delta_{250} = \mu_{250} - \mu_{pla}$. Die Null- ($H_0$) und Alternativ-($H_1$) Hypothese lautet: 500 mg tid – (H_0: $\Delta_{500} = 0 | H_1$: $\Delta_{500} \neq 0$), 250 mg tid – (H_0: $\Delta_{250} = 0 | H_1$: $\Delta_{250} \neq 0$) Die Teststrategie ist ein oder mehrere Telotristatethyl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe(n) zu finden, die sich von Placebo unterscheidet. Diese Strategie resultiert in multiple Vergleiche und erfordert eine statistische Adjustierung, so dass die Typ-1-Fehlerrate das prä-spezifizierte Level nicht überschreitet. Eine „*blocked Wilcoxon rank sum*“ (WRS) Statistik wird zunächst für jeden Vergleich angewandt und anschließend eine einstufige Bonferroni multiple Vergleiche Prozedur (MCP, *multiple comparison procedure*), um die Fallzahl herzuleiten und den Fehler 1. Art zu kontrollieren. Die „*family-wise*“ Typ-1-Fehlerrate für die einstufige Bonferroni MCP ist α_1=0,05. „1“ bedeutet hierbei, dass der einstufige Bonferroni Test der erste von zwei Teststufen ist; die zweite Stufe wird angewandt um die sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu testen. Um die Irrtumswahrscheinlichkeit des Fehler 1. Art für Stufe 1 zu erhalten, gilt für jeden Vergleich die Typ-1-Fehlerrate α_1*=0,025. Der Wert α_1* wird anschließend verwendet um die Fallzahl herzuleiten. Neben dieser Annahme, werden folgende weitere Annahmen für die Herleitung der Fallzahl gemacht: • Die minimale Differenz um einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren ist -1,5 Stuhlgänge/Tag (Telotristatethyl minus Placebo) • Standardabweichung der Unterschiede der mittleren Raten ist 1,0 Stuhlgänge/Tag • Die Standard-Effektgröße von -1,5 korrespondiert zu einer WRS Effektgröße unter H_1 von 0,856. • Die statistischen Tests sind 2-seitig und gepowert auf 96%. • Patienten werden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsgruppen randomisiert. Diese Annahmen liefern eine Fallzahl von 22 Patienten pro Behandlungsgruppe. Eine 20 %ige Drop-out-Rate wird angenommen. Unter der Annahme, dass sich diese Drop-outs gleichermaßen über die Behandlungsgruppen verteilen, wird die Fallzahl auf 35 Patienten pro Behandlungsgruppe angepasst. Dies führt zu einer Gesamt-Fallzahl von 105 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein unabhängiger *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) wird beauftragt um quartalsweise die Sicherheitsdaten zu überprüfen. Der DSMB oder der Sponsor können auch ad hoc (z.B. beim Auftreten eines unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses) die Daten überprüfen und entsprechende Empfehlungen dem Sponsor übermitteln. Genaue Abläufe werden detailliert in einem DSMB Charter beschrieben. Die Studie wird außerdem in 2 Phasen ausgewertet. Der erste Bericht wird die Daten aller Patienten aus der Run-In und der 12-wöchigen Behandlungsphase zusammenfassen sowie ein Zwischenbericht der Daten der Patienten, die in die 36-wöchige Verlängerungsphase eingetreten sind zum Zeitpunkt des Data-Cut-Offs. Der erste Bericht kann als Interimsanalyse hinsichtlich des Verfahrensaufwandes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		verstanden werden, jedoch dient er nicht als Mittel, um die Analysen bzw. Durchführung der Extensionsphase anzupassen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Randomisierungsplan wurde durch ein Auftragsforschungsinstitut (*contract research organization*, CRO) vor dem Start der Behandlungsphase erstellt. Die CRO regelte den sicheren Umgang und Aufbewahrung der entsprechenden Unterlagen anhand von SOPs (*standard operating procedures*). Die Randomisierung erfolgte zentralisiert. Die Patienten erhielten ihre zugeteilte Studienmedikation (Telotristatethyl oder Placebo) anhand eines mittels SAS-generierten Randomisierungsplans. Die Patienten wurden konsekutiv in jedem Studienzentrum eingeschlossen und erhielten in dieser Reihenfolge eine Patientennummer. Sofern der Patient alle Eignungskriterien der Studie erfüllte, erhielt er eine Kit-Nummer des Randomisierungsplans über ein *Interactive Web Response System* (IWRS/IVRS) und die entsprechend zugeteilte Studienbehandlung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde nach Baseline 5-HIES (Urin)-Werten stratifiziert. Diese Variable wurde kategorisiert in ≤ ULN, > ULN und unbekannt (fehlende Werte oder nicht auswertbar). Randomisierte Blöcke einer festen Zahl wurden für jede der 3 Strata generiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Siehe Item 8a. Die Verblindung der Studie wurde über die komplette Behandlungsphase bis zum „*database lock*“ aufrechterhalten. Die Studienzentren erhielten die Information über Patienten-ID und zugeteilte Studienbehandlung über ein IVRS/IWRS. Der Randomisierungs-Code war dabei für das CRO Studienteam, das Personal des Studienzentrums, den Sponsor Monitoren, den Sponsor Statistikern oder anderem Personal, das mit dem Sponsor verbunden ist oder vom Sponsor eingestellt wurde, die Prüfärzte und die Patienten nicht zugänglich. Eine Entblindung war nur möglich (mittels IVRS/IWRS), wenn die Sicherheit eines Patienten gefährdet ist. Genauere Angaben zur Entblindung (Details zum Ablauf) werden im Studienprotokoll gemacht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Item 8a und 9. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe von Interactive Voice Responce (IVR) oder Interactive Web Response (IWR). Die Randomisierung wurde durch ein unabhängiges Auftragsunternehmen (CRO) durchgeführt.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Prüfärzte als auch Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, der Sponsor und Mitarbeiter von beteiligten Auftragsunternehmen hatten keine Kenntnis der zugeteilten Studienmedikation.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Telotristatethyl- und Placebo Tabletten waren nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Zusammenfassung der Ergebnisse werden deskriptive und schließende Statistik verwendet. Darstellung von kontinuierlichen Variablen: n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum Darstellung von kategoriale Variablen: Patientenzahlen und entsprechende Prozentzahlen Schätzer von Behandlungseffekten basieren auf Maximum-Likelihood-Methoden, sofern zutreffend Sofern nicht anders angegeben, sind alle durchgeführten statistischen Tests zweiseitig mit α=0,05. Das Konfidenzniveau ist zweiseitig und mit einem 95%igen Konfidenzkoeffizient berechnet. Die primäre Analyse der Wirksamkeitsdaten beschränkt sich auf die Behandlungsphase. Es werden 4 Patientenpopulationen für die Analysen verwendet: 1. ITT (intent-to-treat): Alle randomisierten Patienten. 2. PP (per protocol): Alle ITT Patienten, die die Studienbehandlung erhalten haben und bei denen es keine größeren Protokollverletzungen, die die Erhebung der Daten oder Interpretation der Wirksamkeitsdaten beeinträchtigen, gab. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf der ITT. Die PP wird ergänzend verwendet. 3. Safety-Population: Alle Patienten, die einen Bruchteil der Studienmedikation erhalten haben. 4. PK-Population: Alle Patienten, die mit der Studienmedikation behandelt wurden und bei denen adäquate Proben entnommen werden konnten, um die interessierenden Parameter verlässlich zu bestimmen. Für statistische Tests auf Behandlungsunterschiede wird eine Bonferroni-Korrektur für den primären Endpunkt und hierarchisches Testen für die sekundären Endpunkte durchgeführt: Für den primären Endpunkt (2 Vergleiche, da 2 unterschiedliche Studienarme mit Telotristatethyl mit 2 unterschiedlichen Dosierungen vorhanden sind) wird von einer „*family-wise*“ Typ-1-Irrtumswahrscheinlichkeit von α=0,05 ausgegangen. Zum Erhalt dieser Irrtumsrate für beide Vergleiche, wird α=0,025 festgelegt. Sofern eine statistische Signifikanz vorliegt, werden die sekundären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte hierarchisch getestet. Der Test auf Behandlungsunterschiede für die sekundären Endpunkte wird durchgeführt solange die statistische Signifikanz zu einem α-Level von 0,025 gegeben ist. Sobald ein Test dieses Kriterium nicht erfüllt, werden keine weiteren Tests mehr für den vorliegenden Vergleich durchgeführt. Andere Wirksamkeitsendpunkte werden für jede Behandlungsgruppe mit zweiseitigen Tests und α=0,05 durchgeführt. Der *„blocked Wicoxon rank sum"* (WRS) Test wird als primäre Methode verwendet um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für Endpunkte, in denen eine Anzahl oder Anteil der Zeit bis zu einem Event untersucht werden, zu zeigen. Endpunkte, in denen eine Anzahl gegeben ist, werden als Raten dargestellt, um die Tests auf Behandlungsunterschiede zu ermöglichen. Da es beim „*blocked*" WRS nicht möglich ist den Einfluss anderer Variablen bzw. Faktoren zu berücksichtigen, wird jeweils eine ergänzende Analyse anhand eines generalisierten linearen gemischten Models basierend auf einer negativen binominalen Verteilung durchgeführt. Alle anderen Endpunkte, die mindestens auf einer Ordinalskala basieren, werden ebenfalls mittels des „*blocked*" WRS getestet. Eine ergänzende Analyse wird für diese Endpunkte mittels Kovarianzanalyse-Modelle gefittet für Messwertwiederholungen durchgeführt. Dieses Modell bietet einen Test für jeden Gruppenvergleich gemittelt über alle Zeitpunkte und eine Test auf Behandlungsunterschiede zu jedem individuellen Zeitpunkt. Binomiale Variablen, wie z.B. der Anteil der Patienten mit einem bestimmten Outcome zu jeder Studienwoche, werden mittels einer logistische Regression auf Behandlungsunterschiede untersucht. Als ergänzende Analyse wird ein Person`s Chi-Quadrat Test durchgeführt. Fischer`s Exact Test wird soweit erforderlich angewandt. Für den Test auf Behandlungsunterschiede für Ereigniszeitanalysen wird der stratifizierte Log-rank-Test verwendet. Bei entsprechenden Baseline Einflussvariablen wird die Cox-Proportional-Hazard-Funktion angewandt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe Item 12a. Regressionsmodelle werden verwendet um Art und Größenordnung von Assoziationen zwischen 5-HIES (Urin) und Plasma 5-HIAA, 5-HIAA Veränderungen und klinischen Outcomes und der Veränderung in der Stuhlfrequenz und anderen klinischen Wirksamkeitsendpunkten zu untersuchen. Sensitivitätsanalysen werden für den primären Endpunkt durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse einschätzen zu können. Subgruppenanalysen werden für den primären Endpunkt durchgeführt und haben explorativen Charakter. Folgende Subgruppen werden untersucht: Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Baseline 5-HIES (Urin) (≤ ULN, >

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ULN und unbekannt) und Region (Nordamerika, Europa und Rest der Welt).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden insgesamt 136 Patienten randomisiert: • 500 mg Telotristatethyl tid: 46 Patienten • 250 mg Telotristatethyl tid: 45 Patienten • Placebo tid: 45 Patienten b) 135 Patienten haben tatsächlich die geplante Intervention erhalten. • 500 mg Telotristatethyl tid: 45 Patienten • 250 mg Telotristatethyl tid: 45 Patienten • Placebo tid: 45 Patienten c) 135 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT-Population). • 500 mg Telotristatethyl tid: 45 Patienten • 250 mg Telotristatethyl tid: 45 Patienten • Placebo tid: 45 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patient 0109-006 wurde ursprünglich auf 500 mg Telotristatethyl randomisiert, jedoch erfüllte er nicht die Eignungs-Kriterien („*bruising*“, der bei einer körperlichen Untersuchung festgestellt wurde) für den Studieneinschluss, so dass er keine Studienmedikation erhalten hat. Dieser Patient wurde anschließend erneut gescreent, wieder eingeschlossen und randomisiert auf die Nummer 0109-007 und den Telostristat Etiprate 250 mg Studienarm. Dieser Patient wurde somit 2x randomisiert. Da dieser Patient nur die 250 mg Dosis erhalten hat, wurde er für die Auswertungen in diesem Studienarm berücksichtigt. Von den 136 Patienten haben 117 Patienten die doppelblinde Studienphase abgeschlossen. Die Anteile der Patienten, die diese Phase abgeschlossen haben, waren vergleichbar in den Behandlungsgruppen (250 mg: n=41, 500 mg: n=38, Placebo: n=38). Die Gründe für die verlorenen Patienten waren je Behandlungsarm: <u>Telotristatethyl 500 mg:</u> • 2x unerwünschtes Ereignis • 1x Tod • 1x Entscheidung des Arztes • 3x Widerruf der Einwilligung • 1x andere Gründe <u>Telotristatethyl 250 mg:</u> • 2x unerwünschtes Ereignis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 1x Widerruf der Einwilligung • 1x andere Gründe Placebo: • 3x unerwünschtes Ereignis • 2x Tod • 1x Entscheidung des Arztes • 1x Widerruf der Einwilligung
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	08. Januar 2013 bis 21. März 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

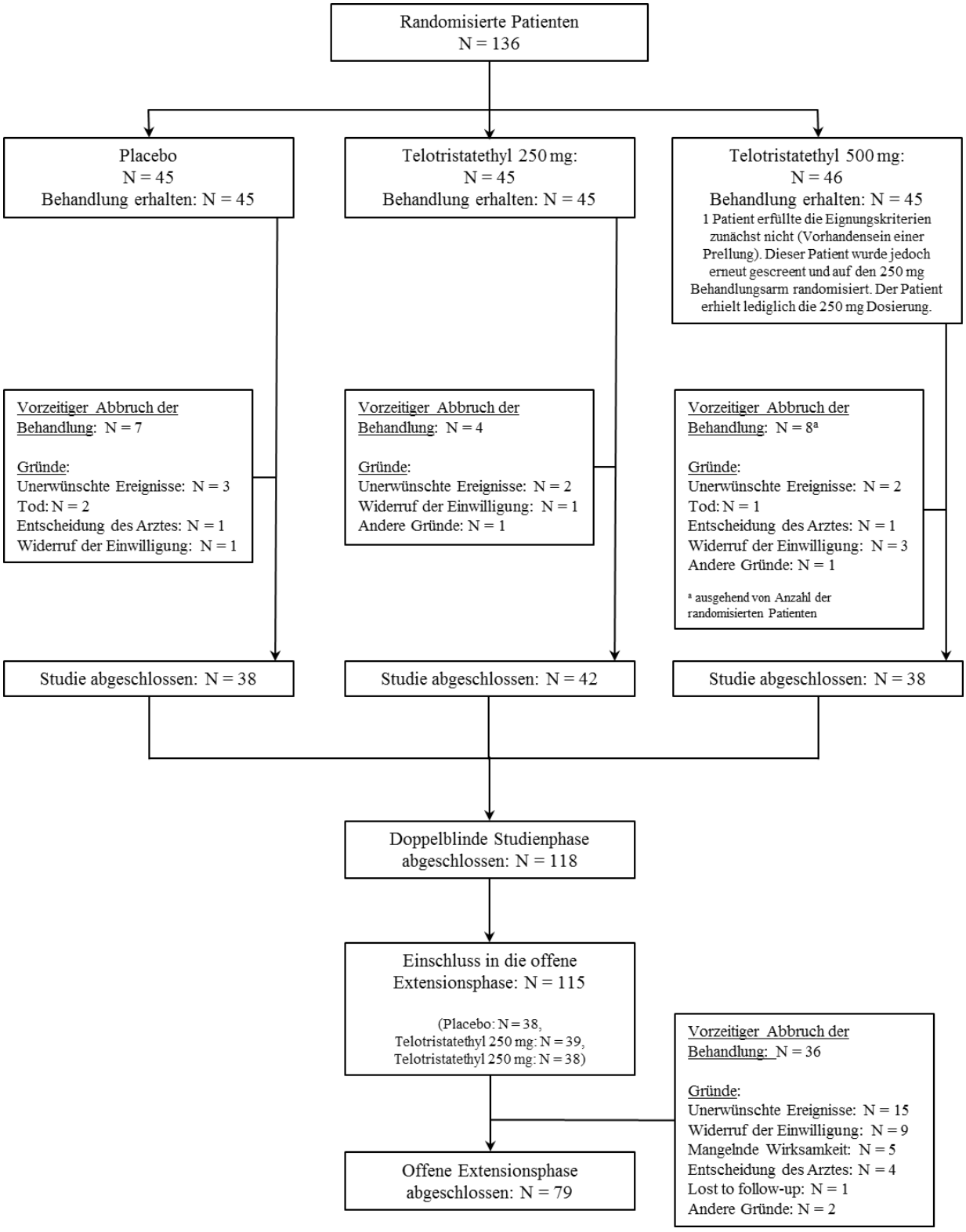

Abbildung 4-26: Patientenfluss der Studie TELESTAR (doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase)

Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LX1606.303 – TELECAST

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war die Wirksamkeit von Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo für die doppelblinde Studienphase in Bezug auf die Häufigkeit der TEAE (*treatment emergent adverse events*) und die prozentuale Veränderung von Baseline in 5-HIES (Urin) zu Woche 12 zu zeigen. Das sekundäre Ziel der Studie war die folgenden Effekte von Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo für die doppelblinde Studienphase zu untersuchen: • Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige Behandlungsphase. • Veränderung von Baseline in der Stuhlkonsistenz, bewertet mittels *Bristol Stool Form Scale*, gemittelt über alle Zeitpunkte. • Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über alle Zeitpunkte. • Veränderung von Baseline in Abdominalschmerz gemittelt über alle Zeitpunkte. • Veränderung in der Frequenz der „Rescue kurz-wirkenden Somatostatin-Analoga“ zur Behandlung der den Darm betreffenden Symptome • Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge, gemittelt über die 12-wöchige Behandlungsphase und zu jeder Studienwoche, bei Patienten, die zur Baseline keine Somatostatin-Analoga verwendeten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie mit parallelen Behandlungsgruppen (Telotristatethyl 250 mg tid, Telotristatethyl 500 mg tid und Placebo tid). Das Zuteilungsverhältnis auf die drei Studienarme lag bei 1:1:1. Die Studie bestand aus einer Screening/Run-In Phase von mindestens 3 Wochen zur Erfassung der Baseline-Symptomatik (Tagebuch). Während dieser Phase durften keine Veränderungen bezüglich der Behandlung mit Somatostatin-Analoga auftreten. Patienten, die eine Behandlung mit Somatostatin-Analoga erhielten, mussten diese Behandlung in der bestehenden Dosierung beibehalten. Patienten, die keine Behandlung mit Somatostatin-Analoga erhielten, durften keine solche Behandlung beginnen. Patienten, die in dieser Phase eine Compliance von 75% zeigten, kamen für die Teilnahme an der Studie in Frage. Die Patiententagebücher werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		am Ende jedes Tages ausgefüllt. Dabei werden folgende Einträge gemacht: Die Anzahl der Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden, die Stuhlkonsistenz der jeweiligen Stuhlgänge nach der Bristol Stool Form Scale, das Auftreten von Abdominalschmerzen und Übelkeit, die Häufigkeit der Verwendung von „Rescue SSA“, die Anzahl der Flush-Episoden, und das Vorhandensein von Stuhldrang. Im Protokoll wird darauf hingewiesen, dass Patienten, die in der Studie LX1606.1-301-CS die Screening-/Run-In-Phase abgeschlossen und eine Compliance von 75% bei den Tagebucheinträgen gezeigt, aber ein bestimmtes Einschlusskriterium nicht erfüllt haben (z.B. das Eignungskriterium „Patienten mit SSA-Behandlung und ≥ 4 Stuhlgängen pro Tag“) automatisch als geeignete Studienpatienten angesehen werden können, wenn alle anderen Eignungskriterien erfüllt werden. Die Studienpatienten erhielten ab Tag 1 die erste von 2 oralen Dosen von Telotristatethyl (250 oder 500 mg tid) oder Placebo tid für 12 Wochen. Eine verblindete Titrationsphase erfolgte für die Patienten, die auf die 500 mg tid Dosierung randomisiert wurden, in den ersten 7 Tagen. In dieser Titrationsphase bekamen alle Patienten 2 Tabletten tid (1x 250 mg und 1 Placebo oder 2x Placebo). Nach diesen 7 Tagen erhielten alle Patienten die Dosierung, auf die sie randomisiert wurden. Die Dosierung wurde in den nachfolgenden 11 Wochen nicht mehr verändert. Während der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase waren keine Veränderungen bei der Behandlung mit Somatostatin-Analoga erlaubt, mit Ausnahme der Verwendung von „Rescue kurz-wirkenden Somatostatin-Analoga“. Alle Patienten mussten die bestehende Behandlung in der bestehenden Dosierung beibehalten. Nach dieser 12-wöchigen Behandlungsphase war eine Extensionsphase geplant, in der alle Patienten 500 mg tid erhielten (offenes Design). In Woche 13, zu Beginn der Extensionsphase, erfolgte eine 7-tägige verblindete Umstellungsphase für die Patienten, die auf Placebo tid oder 250 mg tid Telotristatethyl randomisiert wurden. Eine Verringerung der Dosierung von Telotristatethyl war in der Extensionsphase erlaubt, sofern es Hinweise auf eine Unverträglichkeit gab. Nach einer Behandlung mit 250 mg tid Telotristatethyl konnte die Dosierung nach Ermessen des Arztes und nach Rücksprache mit dem Medizinischen Monitor des Sponsors nach einer bestimmten Phase wieder auf 500 mg tid angepasst werden. Nach einem möglichen Studienausschluss müssen die Patienten an einer 14-tägigen Nachbeobachtungszeit teilnehmen, in der keine Studienmedikation verabreicht wird.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt wurden im Verlauf der Studie 3 globale Änderungen des Studienprotokolls vorgenommen. Die folgende Auflistung fasst die relevanten Änderungen der Studienmethodik, die mit diesen 3 Amendments

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeführt wurden, zusammen: <u>Amendment 1 (22.05.2013)</u> • Eine verblindete Titrationsphase von 7 Tagen wurde jeweils zu Beginn der 12-wöchigen Behandlungsphase und zu Beginn der 36-wöchigen Extensionsphase hinzugefügt, um die Verträglichkeit der Studienmedikation zu Studienbeginn und zu Beginn der Transitionsphase zu erhöhen. • Die Entnahme pharmakokinetischer Stichproben wurde aus dem Protokoll entfernt. • Die Angabe zur geplanten Gesamtzahl der Patienten wurde überarbeitet. • Die Einschlusskriterien wurden überarbeitet, um die Definition der Patientenpopulation zu präzisieren. • Das Einschlusskriterium #4 wurde verändert, um die Eignungsbedingungen in Bezug auf die Stuhlkonsistenz zu präzisieren. • Das Ausschlusskriterium #2 wurde hinzugefügt (Ausschluss bei positivem Ergebnis einer Stuhluntersuchung auf enterische Pathogene, Eier oder Parasiten oder *Clostridium difficile* zum Zeitpunkt des Screenings). • Das Ausschlusskriterium #19 wurde entfernt. • Die Entnahme einer Stuhlprobe zum Screening wurde ergänzt. • Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet. • Die weiteren Endpunkte wurden überarbeitet. • Die Kriterien zum vorzeitigen Abbruch der Studienteilnahme wurden überarbeitet, um Abbruch der Studienteilnahme aufgrund einer Schwangerschaft miteinzuschließen. • Die Kriterien zum vorzeitigen Studienabbruch wurden überarbeitet, um einen vorzeitigen Studienabbruch auf Beschluss des DSMB miteinzuschließen. • Die Kriterien zur Definition einer ausgelassenen Dosis (*missed dose*) wurden überarbeitet. <u>Amendment 2 (01.02.2014)</u> • Der Wortlaut des primären Endpunktes wurde überarbeitet, um die beiden primären Zielkriterien zu verdeutlichen. • Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet. • Die Angabe zur Anzahl der Studienzentren wurde nun auf „etwa 100 Studienzentren“ für den Einschluss von Patienten geändert. • Die Einschlusskriterien wurden überarbeitet, den Einschluss von Patienten betreffend, die beim Screening der Studie LX1606.1-301-CS ausgeschlossen wurden. • Die Einschlusskriterien #1, 2 und 4 wurden überarbeitet, um die betreffenden Eignungskriterien zu präzisieren. • Die Ausschlusskriterien #1, 2, 5, und 14 wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		überarbeitet. • Das Ausschlusskriterium #18 wurde entfernt (Ausschluss bei Behandlung mit Telotristatethyl während der Screening-Phase). • Die Angaben zur Dosierung der Studienmedikation wurden überarbeitet, um die Dosierungen während der Titrationsphasen und die Angaben zur Anpassung der Dosierung bei Unverträglichkeit zu verdeutlichen. • Die Vorgabe, eine einzelne ausgelassene Dosis (*individual missed dose*) zu erfassen, wurde entfernt. • Das Wording zu den Aufgaben des DSMB wurde verändert. • Die Angaben zum Nutzen-/Risiko-Verhältnis von Telotristatethyl wurde überarbeitet, um die Anzahl mit Prüfmedikation bzw. Placebo miteinzuschließen und weitere mögliche Risiken anzugeben. • Die Kriterien zum vorzeitigen Abbruch der Studienteilnahme wurden überarbeitet. • Die Kriterien zum Replacement wurden dahingehend überarbeitet, dass Patienten, die die Studie nicht abschließen, nicht ersetzt werden. • Die Erstellung eines Blutgerinnungsprofils (*clotting profile*) zum Screening wurde ergänzt. • Die Erfassung von Depressionen wurde ergänzt, um Parameter zur Erkennung von Depressionen zu jeder Visite festzulegen. • Die Erfassung der Schlafqualität wurde ergänzt, um die Zeitpunkte festzulegen, an denen die Schlafqualität erfasst wird. • Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen wurde überarbeitet. <u>Amendment 3 (14.01.2015)</u> • Das Einschlusskriterium #4 wurde überarbeitet, um zu verdeutlichen, dass Patienten mit SSA-Behandlung SSA in einer stabilen Dosierung erhalten müssen. • Das Ausschlusskriterium #16 wurde überarbeitet und die Einschränkung zum QTcF (für die Herzfrequenz korrigiertes QT-Intervall, *corrected QT interval using Fredericia's formula*) entfernt. • Die Angaben zur Vergabe der Studienmedikation während der verblindeten Transitionsphase zu Beginn der Extensionsphase wurden präzisiert. • Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden die Definition der ZNS Events betreffend überarbeitet. • Die Definition der unerwünschten Ereignisse, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurde präzisiert. • Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich ist (AE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		„*unlikely related*“), wurden ergänzt. • Die Kriterien, nach denen ein stationärer Aufenthalt als SAE zu melden ist, wurden präzisiert. • Das Vorgehen bei der Dokumentation von Patientenantworten zu ersten Anzeichen einer Depression wurde präzisiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Patienten ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings 2. Patienten im gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären eine adäquate (Fehlerquote < 1 %) Form der Geburtenkontrolle über den Studienzeitraum und bis zu 12 Wochen nach dem Follow-Up zu verwenden. Adäquate Methoden beinhalten Kondome mit Spermizid-Gel, Diaphragma mit Spermizid-Gel, Spirale (Intrauterinpessar), chirurgische Sterilisation, Vasektomie, orale Kontrazeptiva, Depot Progesteron-Injektionen, Progesteron-Implantat und Abstinenz während der Studie bis zu 12 Wochen nach dem Follow-Up-Visit. Hinweis: Als im gebärfähigen Alter definiert sind weibliche Patienten, die keine chirurgische Sterilisation hatten oder noch nicht postmenopausal sind. Postmenopause ist definiert als Abwesenheit der Menstruation für mindestens 2 Jahre. Falls keine eindeutige Menopause vorliegt, kann eine Bestimmung des FSH-Wertes (Follikel-stimulierendes Hormon) > 50 IU/L zum Screening konfirmatorisch eingesetzt werden. 3. Histopathologisch bestätigter, gut differenzierter metastasierter NET dessen Ausmaß mittels Computertomographie, Magnetresonanztherapie oder Radionuklid-Verfahren dokumentiert ist. 4. Bekannte Anamnese des Karzinoid-Syndroms und 1 der 2 folgenden Kriterien zutreffend: • Bestehende stabile Dosierung mit Somatostatin-Analoga, definiert als LAR (*long acting release*) oder Depot-Somatostatin-Analoga oder eine kontinuierliche subkutane Infusion über eine Pumpe, im Durchschnitt < 4 Stuhlgänge pro Tag, und ≥ 1 der folgenden Symptome des Karzinoid-Syndroms: a. tägliche Stuhlkonsistenz ≥ 5 auf der *Bristol Stool Form Scale* an ≥ 50 % der Tage während der Run-In-Phase, oder b. durchschnittliche Anzahl der täglichen Flush-Episoden von ≥ 2, oder c. durchschnittliche tägliche Bewertung des Abdominalschmerzes ≥ 3, oder d. Übelkeit an ≥ 20 % aller Tage, oder e. 5-HIES (Urin) > upper limit of normal (ULN) • Zur Zeit keine Behandlung mit Somatostatin-Analoga

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und ≥ 1 der folgenden Symptome des Karzinoid-Syndroms: a. tägliche Stuhlkonsistenz ≥ 5 auf der *Bristol Stool Form Scale* an ≥ 50 % der Tage während der Run-In-Phase, oder b. durchschnittliche Anzahl der täglichen Flush-Episoden von ≥ 2, oder c. durchschnittliche tägliche Bewertung des Abdominalschmerzes ≥ 3, oder d. Übelkeit an ≥ 20 % aller Tage, oder e. 5-HIES (Urin) > upper limit of normal (ULN), oder f. zur Zeit durchschnittlich ≥ 4 Stuhlgänge pro Tag 5. Fähigkeit und Bereitschaft zur Abgabe einer unterschriebenen Einverständniserklärung vor der Teilnahme an jedweder Studien-bezogenen Maßnahme <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Diarrhö, die auf eine andere Erkrankung als das Karzinoid-Syndrom zurückzuführen ist (u. a. Malabsorption von Fett oder Gallensäuren-Malabsorption) 2. Anwesenheit von mehr als 12 wässrigen Stuhlgängen pro Tag, die mit einer Volumenkontraktion, Dehydratisierung oder Hypotonie einhergeht und nach Einschätzung des Prüfarztes mit dem klinischen Syndrom der „*pancreatic-cholera*“ kompatibel ist. 3. Positives Ergebnis einer Stuhluntersuchung auf enterische Pathogene, Eier oder Parasiten oder *Clostridium difficile* zum Zeitpunkt des Screenings. 4. Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 60 % (siehe Studienprotokoll Appendix D) 5. Klinische hämatologische Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings: a. Absolute Neutrophilenzahl (ACN) ≤ 1500 Zellen/mm^3 oder b. Thrombozyten ≤ 75000 Zellen/mm^3 oder c. Hämoglobin (Hgb) ≤ 9 g/dL für Männer und ≤ 8 g/dL für Frauen 6. Hepatische Laborwerte (zum Screening): a. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT): • ≥ 5,5 *upper limit of normal* (ULN), wenn Patienten eine bekannte Krankheitsgeschichte mit Lebermetastasen haben oder • ≥ 2,5 ULN, wenn Patienten keine bekannte Krankheitsgeschichte mit Lebermetastasen haben b. Gesamt-Bilirubin > 1,5 x ULN (es sei denn der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient hat eine bekannte Krankheitsgeschichte mit Gilbert`s Syndrom) oder c. Alkalische Phosphatase (ALP) ≥ 5 x ULN, sofern Gesamt-Bilirubin > ULN • Keine Obergrenze für ALP, falls Gesamt-Bilirubin ≤ ULN 7. Serum-Kreatinin ≥ 1,5 x ULN 8. Behandlung mit jeglicher Tumor-gerichteten Therapie, die folgende Maßnahmen miteinschließt (aber nicht nur auf diese Maßnahmen beschränkt): Interferon, Chemotherapie, mTOR Inhibitoren < 4 Wochen vor Screening oder hepatische Embolisation, Radiotherapie, radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga und/oder Tumor Debulking < 12 Wochen vor Screening 9. Größere Operation definiert als Maßnahmen, die eine Vollnarkose oder eine größere Regionalanästhesie erfordern und innerhalb der 8 Wochen vor Screening stattgefunden haben 10. Eine Krankheitsgeschichte des Kurzdarmsyndroms 11. Bestehende Obstipation oder Vorgeschichte chronischer oder idiopathischer Obstipationen innerhalb von 2 Jahren vor Screening 12. Positiver Schwangerschaftstest oder schwangere oder stillende Frauen 13. Lebenserwartung < 12 Monate zum Zeitpunkt des Screenings 14. Jegliche klinisch signifikante Befunde in der Krankheitsgeschichte zum Zeitpunkt des Screenings oder während der körperlichen Untersuchung (relativ zu der Patientenpopulation), die nach Ermessen des Prüfarztes oder des Medizinischen Monitors die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigten könnten. 15. Jede weitere klinisch signifikante Labor-Auffälligkeiten zum Zeitpunkt des Screenings, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigten könnte. 16. Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, Bradykardie oder Tachykardie, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigten könnten. 17. Alkohol- oder Substanzmissbrauch innerhalb der 2 Jahre vor Screening. 18. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb 30 Tage vor Screening oder therapeutische Prüfpräparate wie therapeutische Proteine oder Antikörper innerhalb von 90 Tage vor Screening. 19. Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Studie auf gerichtlichem oder behördlichem Antrag in einer Aufbewahrungsanstalt befinden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 52 Zentren am Screening von Patienten teil. Die Patienten der Studie wurden letztlich aus 31 Zentren aus 11 Ländern (USA, Kanada, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Spanien, Schweden, Belgien, Niederlande, Israel und Australien) eingeschlossen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden auf einen von drei Behandlungsarmen randomisiert und erhielten für die 12 Wochen der doppelblinden Studienphase folgende Interventionen: Gruppe1: 2 Tabletten tid, Telotristatethyl 250 mg + 1 Tablette Placebo Gruppe 2: 2 Tabletten tid: 2x Telotristatethyl 250 mg Gruppe 3: 2 Tabletten tid: Placebo Die Interventionen wurden oral eingenommen (Tablette). In den ersten 7 Tagen erfolgte eine verblindete Titrationsphase für Patienten, die auf 500 mg tid Telotristatethyl randomisiert wurden. In dieser Titrationsphase bekamen alle Patienten 2 Tabletten tid (1x 250 mg und 1 Placebo oder 2x Placebo). Nach diesen 7 Tagen erhielten alle Patienten die Dosierung, auf die sie randomisiert wurden (1x 250 mg und 1x Placebo, 2x 250 mg oder 2x Placebo). Die Dosierung wurde in den nachfolgenden 11 Wochen nicht mehr verändert. Nach der 12-wöchigen doppelblinden Studienphase, traten die Patienten in eine 36-wöchige offene Extensionsphase ein, in der alle Patienten 500 mg tid Telotristatethyl erhielten. In Woche 13, zu Beginn dieser Extensionsphase, erfolgte eine 7-tägige verblindete Umstellungsphase für die Patienten, die auf Placebo tid oder 250 mg tid Telotristatethyl randomisiert wurden (1x 250 mg und 1x Placebo tid oder 2x 250 mg tid). Anschließend erhielten alle Patienten für 35 Wochen 500 mg Telotristatethyl tid.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Endpunkte</u> • Häufigkeit der TEAE (*treatment emergent adverse events*) • Veränderung von Baseline in 5-HIES (Urin) zu Woche 12. <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge gemittelt über die 12-wöchige Behandlungsphase. • Veränderung von Baseline in der Stuhlkonsistenz, bewertet mittels *Bristol Stool Form Scale*, gemittelt über alle Zeitpunkte. • Veränderung von Baseline in der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über alle Zeitpunkte. • Veränderung von Baseline in Abdominalschmerz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gemittelt über alle Zeitpunkte. • Veränderung in der Frequenz der „Rescue kurz-wirkenden Somatostatin-Analoga“ zur Behandlung der den Darm betreffenden Symptome <u>Weitere Endpunkte</u> • Pharmakodynamische Effekte von Telotristatethyl auf 5-HIES (Urin) im Vergleich zur Baseline im Studienverlauf • Veränderung von Baseline in der Stuhlfrequenz zu jeder Studienwoche • Veränderung zu Baseline in der Stuhlkonsistenz bewertet mittels *Bristol Stool Form Scale*, zu jeder Studienwoche • Anteil der Patienten, die eine angemessene Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms berichten (zu jeder Studienwoche) • Anzahl der Tage mit einer ≥ 30 % Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum durchschnittlichen Baseline-Wert • Anzahl der Tage mit einer durchschnittlichen Reduktion um ≥ 1,5 in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum durchschnittlichen Baseline-Wert • Zeit bis zu der ersten ≥ 30 % Verschlechterung in der Anzahl der Stuhlgänge, definiert als Zeit bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30 % über dem individuellen mittleren Baseline-Wert • Zeit bis zu der ersten anhaltenden ≥ 30 % Verbesserung in der Anzahl der Stuhlgänge, definiert als Zeit bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30 % unter dem individuellen mittleren Baseline-Wert • Anteil der Patienten mit einer anhaltenden Response, definiert als: Anteil der Responder mit ≥ 30 % Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge für ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase • Veränderung von Baseline in Abdominalschmerz gemittelt zu jeder Studienwoche • Veränderung von Baseline im EORTC QLQ-C30 & GI.NET21, Erfassung der Diarrhö, gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche • Anteil der Wochen, in denen Patienten eine angemessene Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms berichten • Veränderung von Baseline im subjektiven globalen Bewertung der Karzinoid-Syndrom-Symptome auf einer 11-Punkte zu jeder Studienwoche • Zeit bis zu einer Reduktion um ≥ 30 % in der wöchentlichen globalen Bewertung der Schwere der Karzinoid-Syndrom-Symptome, die über mindestens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		50% der nachfolgenden Wochen bestehen bleibt (bei Patienten, die Daten von mindestens 4 Wochen ab dem Zeitpunkt der Response aufweisen) • Anteil der Tage, an denen ein zwingender Stuhldrang berichtet wurde • Anteil der Tage, an denen Übelkeit berichtet wurde • Veränderung von Baseline in der Wahrnehmung/Schwere von Übelkeit gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche • Veränderung von Baseline im Gesamt-Score sowie in den einzelnen Domänen des EORTC QLQ-C30 & GI.NET21, Zusammenhang Veränderung Anzahl der Stuhlgänge zu EORTC QLQ-C30 & GI.NET21 • Veränderung von Baseline in Plasma 5-HIAA gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche • Zusammenhang der Veränderungen von Baseline im Stuhlgang zu Stuhlkonsistenz (BM consistency), angemessene Linderung, Übelkeit, zwingender Stuhldrang und Abdominalschmerz • Zusammenhang von Baseline und Veränderung von Baseline von 5-HIAA im Urin und Plasma zu Veränderung in der Anzahl der Stuhlfrequenz, Veränderung in der subjektiven globalen Bewertung, Zeit zu ersten Verbesserung in der Stuhlfrequenz, Zeit zu ersten Verschlechterung in der Stuhlfrequenz und Veränderung der Symptome (Abdominalschmerz, Stuhlkonsistenz, zwingender Stuhldrang und Übelkeit) über die Behandlungsperiode • Korrelation zwischen 5-HIAA im Urin und Plasma über die Zeit <u>Sicherheits-Endpunkte</u> • Häufigkeit vermutete Nebenwirkungen, unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Tod • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline der klinischen Laborwerte • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline der Vitalparameter • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline der körperlichen Untersuchungen • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline des EKGs
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b Weitere wenige relevante Änderungen finden sich im Studienbericht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wird im Einklang mit der Definition des primären Wirksamkeitsendpunkts (prozentuale Veränderung von Baseline in 5-HIES (Urin) zu Woche 12) hergeleitet. Es wird angenommen, dass die mittleren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Raten für die Population als μ_{500}, μ_{250} und μ_{pla} für 500 mg tid, 250 mg tid und Placebo ausgedrückt werden. Getestet wird auf: $\Delta_{500} = \mu_{500} - \mu_{pla}$ und $\Delta_{250} = \mu_{250} - \mu_{pla}$. Die Null-($H_0$) und Alternativ-($H_1$) Hypothese lautet: 500 mg tid – (H_0: $\Delta_{500} = 0 \mid H_1$: $\Delta_{500} \neq 0$), 250 mg tid – (H_0: $\Delta_{250} = 0 \mid H_1$: $\Delta_{250} \neq 0$) Das Testen wird hierarchisch durchgeführt. Das Signifikanzniveau (α) liegt jeweils bei 0,05. Die Reihenfolge des Testens ist: 1. 500 mg tid – (H_0: $\Delta_{500} = 0 \mid H_1$: $\Delta_{500} \neq 0$) 2. 250 mg tid – (H_0: $\Delta_{250} = 0 \mid H_1$: $\Delta_{250} \neq 0$) Falls der erste Test (500 mg tid versus Placebo) bei einem Signifikanzniveau (α) von 0,05 nicht signifikant ist, wird nicht weiter getestet. Eine „*blocked Wilcoxon rank sum*“ (WRS) Statistik wird als die primäre Auswertung für jeden Vergleich angewandt. Bei einer Fallzahl von 16 Patienten pro Behandlungsgruppe können Unterschiede zwischen den Gruppen mit 80% statistischer Power unter folgenden Annahmen ermittelt werden: • Es wird ein 2-seitiger WRS Test verwendet. • Der Mittelwertunterschied zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 40%, und die Standardabweichung (SD) 35 %, die Effektgröße (Mittelwert/SD) ist daher 1,143. • Die Effektgröße von 1,143 korrespondiert zu einer WRS-Effektgröße unter H_1 von 0,79. Eine 10 %ige Drop-out-Rate wird angenommen. Unter der Annahme, dass sich diese Drop-outs gleichermaßen über die Behandlungsgruppen verteilen, wird die Fallzahl auf 20 Patienten pro Behandlungsgruppe angepasst. Dies führt zu einer Gesamt-Fallzahl von 60 Patienten. Die Fallzahl wird nicht für multiple Vergleiche der Behandlungsgruppen adjustiert (k=2). Bei einer Fallzahl von 20 Patienten pro Behandlungsgruppe treten unerwünschte Ereignisse mit einer „wahren“ Inzidenz ≥ 0,10 (d.h.10%) mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,878 mindestens einmal auf. Bei einer höheren Fallzahl nimmt diese Wahrscheinlichkeit zu, beispielsweise liegt sie bei einer Fallzahl von 30 Patienten pro Gruppe bei 0,958. Es wird angenommen, dass die finale Fallzahl bei 60 bis 90 Patienten insgesamt liegt. Diese Fallzahl ist ausreichend um das primäre Studienziel zu erfüllen und aussagekräftige Sicherheitsergebnisse zu erzielen. Die maximale Patientenzahl ist außerdem von der Studie LX1606.1-301-CS abhängig. Es ist vorgesehen, die Rekrutierung zu beenden wenn der letzte Patient in die Studie LX1606.1-301-CS eingeschlossen wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für	Ein unabhängiger *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) wird beauftragt um quartalsweise die Sicherheitsdaten zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	einen vorzeitigen Studienabbruch	überprüfen. Der DSMB oder der Sponsor können auch ad hoc (z.B. beim Auftreten eines unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses) die Daten überprüfen und entsprechende Empfehlungen dem Sponsor übermitteln. Genaue Abläufe werden detailliert in einem DSMB Charter beschrieben. Die Studie wird außerdem in 2 Phasen ausgewertet. Der erste Bericht wird die Daten aller Patienten aus der Run-In und der 12-wöchigen Behandlungsphase zusammenfassen sowie ein Zwischenbericht der Daten der Patienten, die in die 36-wöchige Verlängerungsphase eingetreten sind zum Zeitpunkt des Data-Cut-Offs. Der erste Bericht kann als Interimsanalyse hinsichtlich des Verfahrensaufwandes verstanden werden, jedoch dient er nicht als Mittel, um die Analysen bzw. Durchführung der Extensionsphase anzupassen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Randomisierungsplan wurde durch ein Auftragsforschungsinstitut (*contract research organization*, CRO) vor dem Start der Behandlungsphase erstellt. Die CRO regelte den sicheren Umgang und Aufbewahrung der entsprechenden Unterlagen anhand von SOPs (*standard operating procedures*). Die Randomisierung erfolgte zentralisiert. Die Patienten erhielten ihre zugeteilte Studienmedikation (Telotristatethyl oder Placebo) anhand eines mittels SAS-generierten Randomisierungsplans. Die Patienten wurden konsekutiv in jedem Studienzentrum eingeschlossen und erhielten in dieser Reihenfolge eine Patientennummer. Sofern der Patient alle Eignungskriterien der Studie erfüllte, erhielt er eine Kit-Nummer des Randomisierungsplans über ein *Interactive Web Response System* (IWRS) und die entsprechend zugeteilte Studienbehandlung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde nach Baseline 5-HIES (Urin)-Werten stratifiziert. Diese Variable wurde kategorisiert in ≤ ULN, > ULN und unbekannt (fehlende Werte oder nicht auswertbar). Randomisierte Blöcke einer festen Zahl wurden für jede der 3 Strata generiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Siehe Item 8a. Die Verblindung der Studie wurde über die komplette Behandlungsphase bis zum „*database lock*“ aufrechterhalten. Die Studienzentren erhielten die Information über Patienten-ID und zugeteilte Studienbehandlung über ein IWRS. Der Randomisierungs-Code war dabei für das CRO Studienteam, das Personal des Studienzentrums, den Sponsor Monitoren, den Sponsor Statistikern oder anderem Personal, das mit dem Sponsor verbunden ist oder vom Sponsor eingestellt wurde, die Prüfärzte und die Patienten nicht zugänglich.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine Entblindung war nur möglich (mittels IWRS), wenn die Sicherheit eines Patienten gefährdet ist. Genauere Angaben zur Entblindung (Details zum Ablauf) werden im Studienprotokoll gemacht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Item 8a und 9. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe von Interactive Web Response (IWR). Die Randomisierung wurde durch ein unabhängiges Auftragsunternehmen (CRO) durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Prüfärzte als auch Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, der Sponsor und Mitarbeiter von beteiligten Auftragsunternehmen hatten keine Kenntnis der zugeteilten Studienmedikation.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Telotristatethyl- und Placebo Tabletten waren nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Zusammenfassung der Ergebnisse werden deskriptive und schließende Statistik verwendet. Darstellung von kontinuierlichen Variablen: n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum Darstellung von kategoriale Variablen: Patientenzahlen und entsprechende Prozentzahlen Schätzer von Behandlungseffekten basieren auf Maximum-Likelihood-Methoden, sofern zutreffend. Sofern nicht anders angegeben, sind alle durchgeführten statistischen Tests zweiseitig mit α=0,05. Das Konfidenzniveau ist zweiseitig und mit einem 95%igen Konfidenzkoeffizient berechnet. Alle statistischen Tests auf Behandlungsunterschiede und deren Zusammenfassungen sind deskriptiv. Die primäre Analyse der Wirksamkeitsdaten und der Sicherheitsdaten beschränkt sich auf die doppelblinde Behandlungsphase. Die wichtigsten Vergleiche sind jeweils der Vergleich zwischen der Behandlungsgruppe und der Placebo-Gruppe. Andere Vergleiche können zur weitergehenden Datenanalyse angestellt werden. Es werden 3 Patientenpopulationen für die Analysen verwendet: 1. ITT (*intent-to-treat*): Alle randomisierten Patienten. 2. PP (*per protocol*): Alle ITT Patienten, die die Studienbehandlung erhalten haben und bei denen es keine größeren Protokollverletzungen, die die Erhebung der Daten oder Interpretation der Wirksamkeitsdaten beeinträchtigen, gab. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf der ITT. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PP wird ergänzend verwendet. 3. Sicherheitspopulation (*safety population*): Alle Patienten, die einen Bruchteil der Studienmedikation erhalten haben. Der *„blocked Wilcoxon rank sum"* (WRS) Test wird verwendet um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für Endpunkte, in denen eine kontinuierliche Anzahl oder Anteil der Zeit bis zu einem Event untersucht wird, zu zeigen. Endpunkte, in denen eine Anzahl gegeben ist, werden als Raten (Veränderung zur Baseline) dargestellt, um die Tests auf Behandlungsunterschiede zu ermöglichen. Da es beim *„blocked"* WRS nicht möglich ist den Einfluss anderer Variablen bzw. Faktoren zu berücksichtigen, werden Endpunkte, die mindestens auf einer Ordinalskala basieren und zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst werden, anhand eines gemischten Modells für Messwertwiederholungen (MMRM) analysiert. Dieses Modell schließt die festen Effekte Behandlung, Zeit, Behandlung x Zeit-Interaktion, und eine Kovariable des Baseline-Wertes der abhängigen Variable ein. Zusätzliche Baseline-Kovariablen können zur weitergehenden Datenanalyse miteingeschlossen werden. In ähnlicher Weise wird bei Endpunkten, in denen eine Anzahl untersucht wird, der Einfluss der Baseline-Kovariablen auf den Behandlungseffekt durch ein generalisiertes lineares gemischtes Modell basierend auf einer negativen binomialen Verteilung untersucht. Die abhängige Variable ist die Gesamtanzahl der Zeitpunkte in denen ein bestimmtes Event auftritt. Das Modell beinhaltet die Behandlungseffekte, die Baseline-Kovariablen und jegliche Interaktion erster Ordnung zwischen der Behandlung und der Baseline-Kovariable, sowie einen Offset Term für die Behandlungsdauer während der doppelblinden Studienphase. Binomiale Variablen, wie z.B. der Anteil der Patienten mit einem bestimmten Outcome zu jeder Studienwoche, werden mittels einer logistische Regression auf Behandlungsunterschiede untersucht. Als ergänzende Analyse wird ein Person`s Chi-Quadrat Test durchgeführt. Fischer`s Exact Test wird soweit erforderlich angewandt. Für den Test auf Behandlungsunterschiede für Ereigniszeitanalysen wird der stratifizierte Log-rank-Test verwendet. Bei entsprechenden Baseline Einflussvariablen wird die Cox-Proportional-Hazard-Funktion angewandt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe Item 12a. Regressionsmodelle werden verwendet um Art und Größenordnung von Assoziationen zwischen Veränderungen in 5-HIES (Urin) und Plasma 5-HIAA, und der Veränderung von Baseline in der Anzahl der Stuhlgänge zu untersuchen. Sensitivitätsanalysen werden für den primären Endpunkt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse einschätzen zu können. Subgruppenanalysen werden zur Ergänzung der statistischen Analyse der Gesamtpopulation durchgeführt. Diese Subgruppen bilden spezifisch Patientengruppen basierend auf den Baseline-Daten des jeweils betrachteten Endpunktes ab. Beispielsweise werden folgende Subgruppen untersucht: Baseline Anzahl der Stuhlgänge ≥ 4 und < 4, Analyse der Wirksamkeitsendpunkte für Patienten mit einer Verringerung von 10%, 15%, 20% und 30% von Baseline in 5-HIAA und Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit SSA behandelt wurden. Weitere Subgruppen basierend auf den Baseline-Werten der Flush-Episoden, Abdominalschmerzen oder weitere Variablen können explorativ verwendet werden. Genauere Angaben zu den spezifischen Subgruppen werden im statistischen Analyseplan (*Statistical Analysis Plan*) gemacht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden insgesamt 76 Patienten randomisiert: • 500 mg Telotristatethyl tid: 25 Patienten • 250 mg Telotristatethyl tid: 25 Patienten • Placebo tid: 26 Patienten b) 76 Patienten haben tatsächlich die geplante Intervention erhalten. • 500 mg Telotristatethyl tid: 25 Patienten • 250 mg Telotristatethyl tid: 25 Patienten • Placebo tid: 26 Patienten c) 76 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT-Population). • 500 mg Telotristatethyl tid: 25 Patienten • 250 mg Telotristatethyl tid: 25 Patienten • Placebo tid: 26 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 76 Patienten haben 68 Patienten die doppelblinde Studienphase abgeschlossen. Die Anteile der Patienten, die diese Phase abgeschlossen haben, waren vergleichbar in den Behandlungsgruppen (250 mg: n=22, 500 mg: n=22, Placebo: n=24). Die Gründe für die verlorenen Patienten waren je Behandlungsarm: <u>Telotristatethyl 500 mg:</u> • 3x Widerruf der Einwilligung <u>Telotristatethyl 250 mg:</u> • 2x unerwünschtes Ereignis • 1x Widerruf der Einwilligung <u>Placebo</u>:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 1x unerwünschtes Ereignis • 1x Entscheidung des Arztes
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	11. März 2014 bis 29. März 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

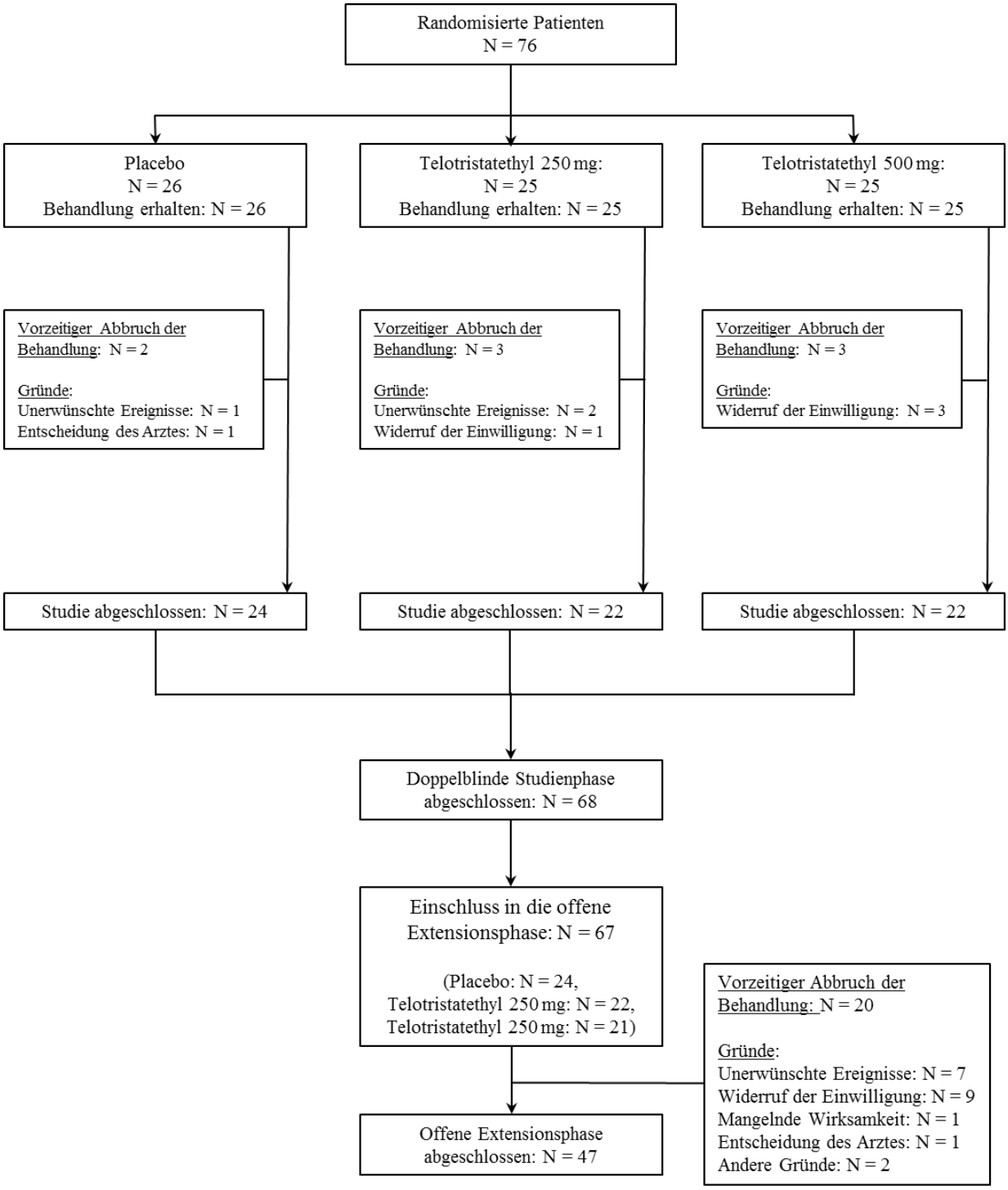

Abbildung 4-27: Patientenfluss der Studie TELECAST (doppelblinde Studienphase und offene Extensionsphase)

Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LX1606.302 - TELEPATH

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund/Rationale • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)	Der hochdifferenzierte neuroendokrine Tumor (NET), früher auch Karzinoidtumor genannt, ist eine relativ seltene Tumorerkrankung, die aus enterochromaffinen Zellen hervorgehen. Wenn es, hervorgerufen durch einen NET, zur Ausschüttung von Serotonin und anderen vasoaktiven Substanzen in den Blutkreislauf kommt, tritt das Karzinoid-Syndrom auf. Bis zu 35% der Erwachsenen mit einem hochdifferenzierten NET entwickeln nach einer Schätzung ein Karzinoid-Syndrom. Die Erstlinientherapie für die Behandlung der Symptome des Karzinoid-Syndroms, wie Flushing und Diarrhö, sind Somatostatin-Analoga (SSA), beispielsweise Lanreotid und Octreotid. Wenn Patienten nicht mehr ausreichend auf eine SSA-Therapie ansprechen, werden zusätzlich weitere Therapien initiiert. Telotristatethyl wurde zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms bei Patienten entwickelt, deren Erkrankung durch SSA allein nicht mehr zu kontrollieren ist. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen oral applizierbaren Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase (TPH). Die Ergebnisse der Phase II Studien (LX1606.1-202-CS und LX1606.1-203-CS) zeigten einen positiven Behandlungseffekt von Telotristatethyl für den primären Wirksamkeitsendpunkt (wöchentliche Anzahl Stuhlgänge im Vergleich zur Baseline) sowie für mehrere sekundäre Endpunkte. Es gibt jedoch bisher nur wenige Langzeitdaten zur Behandlung mit Telotristatethyl. Ziel dieser Studie ist es daher, Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit und Auswirkung auf die Lebensqualität bei der Langzeitbehandlung mit Telotristatethyl zu erheben.
Methoden		
3	Studienteilnehmer • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans/Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein	Die Studienteilnehmer nahmen vor Eintritt in diese Langzeitstudie an einer Phase II oder III Studie zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms mit Telotristatethyl teil. Patienten der Phase II Studien konnten nach Genehmigung des Protokolls durch die zuständigen Behörden an der Studie teilnehmen. Patienten der Phase III Studien konnten zur 48-Wochen-Visite Teilnehmer der Langzeitstudie werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 16.10.2015 für den Zwischenbericht waren 71 Patienten eingeschlossen worden. Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt, und die Patienten wurden aus 29 Zentren aus 11 Ländern (USA, Kanada, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Italien, Frankreich, Spanien, Schweden, Belgien, Niederlande und Australien) rekrutiert. **Einschlusskriterien** 1. Laufende Teilnahme an einer Studie der Phase II (z.B. LX1606.1-202-CS, LX1606.1-203-CS) oder der Phase III (z.B. LX1606.1-301-CS, LX1606.1-303-CS) 2. Patienten im gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären eine adäquate (Fehlerquote < 1 %) Form der Geburtenkontrolle über den Studienzeitraum und bis zu 12 Wochen nach dem Follow-Up zu verwenden. Adäquate Methoden beinhalten Kondome mit Spermizid-Gel, Diaphragma mit Spermizid-Gel, Spirale (Intrauterinpessar), chirurgische Sterilisation, Vasektomie, orale Kontrazeptiva, Depot Progesteron-Injektionen, Progesteron-Implantat und Abstinenz während der Studie bis zu 12 Wochen nach dem Follow-Up-Visit. a. Gebärfähiges Alter ist definiert als Patienten, die keine chirurgische Sterilisation hatten oder noch nicht postmenopausal sind. Postmenopause ist definiert als Abwesenheit der Menstruation für mindestens 2 Jahre. Falls keine eindeutige Menopause vorliegt, kann eine Bestimmung des FSH-Wertes (Follikel-stimulierendes Hormon) > 50 IU/L zum Screening konfirmatorisch eingesetzt werden. 3. Fähigkeit und Bereitschaft zur Abgabe einer unterschriebenen Einverständniserklärung vor der Teilnahme an jedweder Studien-bezogenen Maßnahme **Ausschlusskriterien** 1. Erhebliche Protokollverletzungen oder Bedenken in Bezug auf die Verträglichkeit von Telotristatethyl während einer Studie der Phase II (z.B. LX1606.1-202-CS, LX1606.1-203-CS) oder der Phase III (z.B. LX1606.1-301-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CS, LX1606.1-303-CS) 2. Positiver Schwangerschaftstest 3. Jegliche klinisch signifikante Befunde in der Krankheitsgeschichte zum Zeitpunkt des Screenings oder während der körperlichen Untersuchung oder Laborwerte (relativ zu der Patientenpopulation), die nach Ermessen des Prüfarztes oder des Medizinischen Monitors die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigten könnten. 4. Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Studie auf gerichtlichem oder behördlichem Antrag in einer Aufbewahrungsanstalt befinden.
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)	Während der 84-wöchigen offenen Behandlungsphase erhielten die Patienten weiterhin Telotristatethyl in der Dosierung, die ihnen jeweils in der vorangegangenen Studie zugeteilt worden war (Telotristatethyl 500 mg tid oder 250 mg tid). Eine Verringerung der Dosierung von Telotristatethyl während der Studie war erlaubt, sofern es Hinweise auf eine Unverträglichkeit gab. Patienten, die auf 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich aufgrund Anzeichern einer Unverträglichgkeit titriert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Medical Monitor wieder auf die 500 mg Telotristatethyl dreimal täglich auftitriert werden.
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Langzeit-Verlängerungsstudie, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Telotristatethyl (LX1606) sowie Veränderungen der Lebensqualität bei erwachsenen Patienten zu beurteilen, die bereits an Studien der Phase II oder 3 teilgenommen haben.
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> • Langzeit-Sicherheit und Verträglichkeit von oral appliziertem Telotristatethyl <u>Sekundärer Endpunkt</u> • Veränderungen der Lebensqualität bis zu Woche 84 anhand des validierten allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens GI.NET21

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheits-Endpunkte • Häufigkeit der TEAE (*treatment emergent adverse events*), vermutete Nebenwirkungen, unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Tod • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline der klinischen Laborwerte • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline der Vitalparameter • Ergebnisse und Veränderung zu Baseline des EKGs
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Die erwartete Patientenzahl wurde aus geschätzten Teilnahmezahlen des Studienprogramms zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms mit Telotristatethyl errechnet.
8	Zuweisungsmethode • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend – siehe Item 9
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde	Es handelt sich um eine offene Studie. Die Patienten erhielten zu Studienbeginn die ihnen jeweils in der vorangehenden Phase II oder 3 Studie zugeteilte Behandlung.
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden • Verwendete statistische Methoden zum	Für die Zusammenfassung der Ergebnisse wird eine deskriptive Statistik verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	Darstellung von kontinuierlichen Variablen: n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum Darstellung von kategoriale Variablen: Patientenzahlen und entsprechende Prozentzahlen Datentabellen: kategorisiert nach Behandlung an Tag 1 und zusammengefasst für alle behandelten Patienten Die primäre Auswertung basiert auf der Sicherheitspopulation, die alle an Tag 1 behandelten Patienten einschließt. Zur ergänzenden Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wird die PP (*per protocol*)-Population herangezogen. Die Ergebnisse werden pro Studienvisite als tatsächlich erhobene Werte und (falls zutreffend) als Veränderung zur Baseline zusammengefasst. Dabei dient Behandlungstag 1 zur Bestimmung der Baseline-Werte.
Ergebnisse		
12	Patientenfluss Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen). • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen.	Insgesamt wurden bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 16.10.2015 71 Patienten in die Studie eingeschlossen. 5 dieser Patienten (0115-001, 0603-503, 0707-001, 0802-003, and 0901-002) schlossen lediglich die Baseline-Visite ab. Zum Zeitpunkt der Datenextraktion lag zu diesen Patienten keine Angabe zum Erhalt der ersten Studienmedikation vor, deshalb wurden sie nicht in die Sicherheits- bzw. PP (per protocol)-Population eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Datenextraktion gab es daher 66 Studienteilnehmer (Sicherheits- bzw. PP (per protocol)-Population). 56 dieser Patienten erhielten zu Studienbeginn Telotristatethyl 500 mg tid und 10 Telotristatethyl 250 mg tid. 47 der 66 Patienten hatten die Extensionsphase der Studie LX1606.1-301-CS abgeschlossen, 12 Patienten die Extensionsphase der Studie LX1606.1-303-CS, und 7 Patienten hatten die Langzeitbehandlungsphase einer Phase II Studie abgeschlossen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 55 der 66 Patienten weiterhin Studienteilnehmer und 11 Patienten hatten die Studie abgebrochen. Die Gründe für die verlorenen Patienten waren je Behandlungsarm: Telotristatethyl 500 mg:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 1x unerwünschte Ereignis • 1x Tod • 1x fehlende Wirksamkeit • 3x Widerruf der Einwilligung • 1x andere Gründe Telotristatethyl 250 mg: • 3x unerwünschte Ereignis • 1x Widerruf der Einwilligung
13	Aufnahme/Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	14 Januar 2014 bis 16 Oktober 2015
a: nach TREND 2004.		

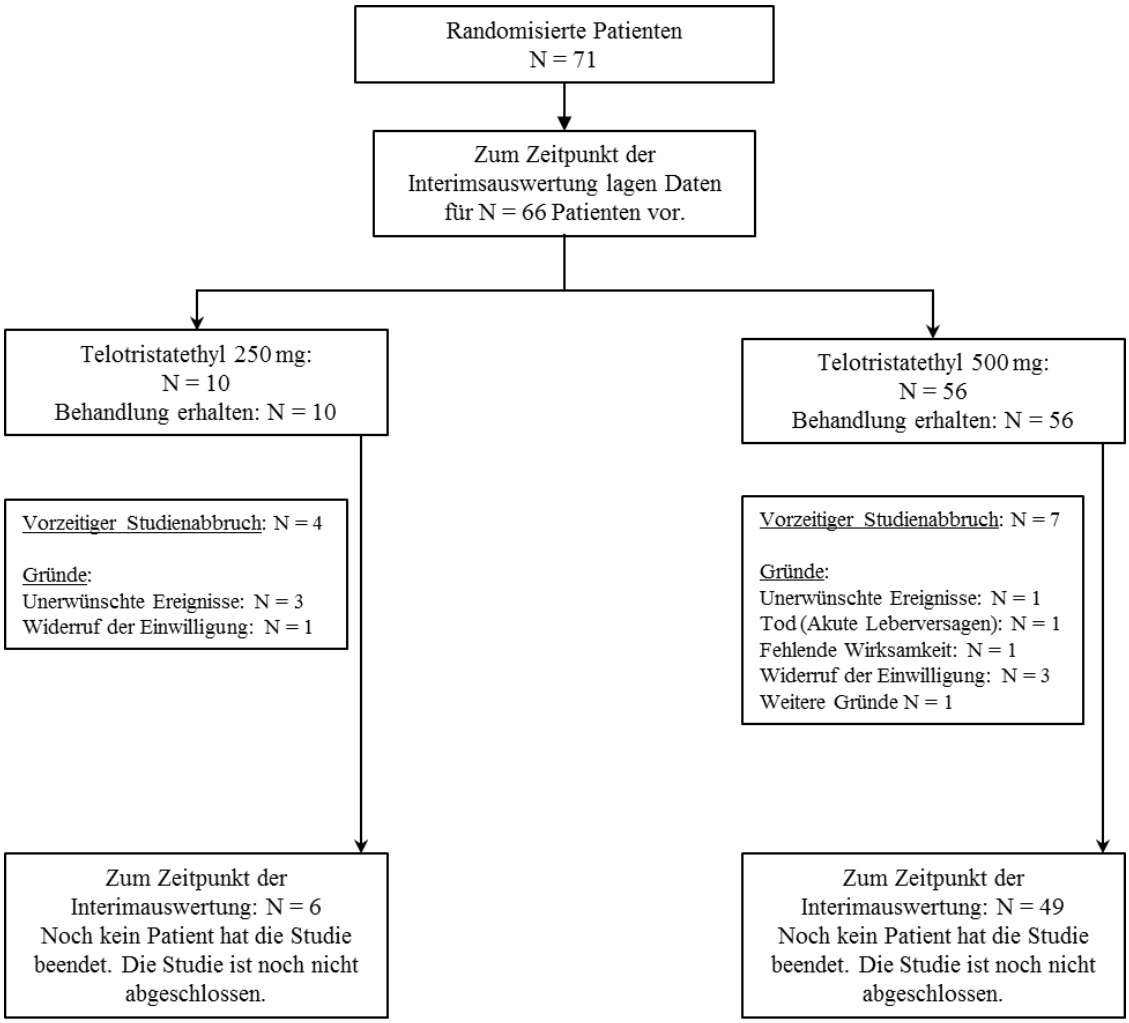

Abbildung 4-28: Patientenfluss der Studie TELEPATH gemäß TREND

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TELESTAR

Studie: TELESTAR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
LX1606.1-301-CS FINAL CLINICAL STUDY REPORT (TELESTAR)	A
CLINICAL STUDY PROTOCOL LX1606.1-301-CS (TELESTAR)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie.

1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Ein Randomisierungsplan wurde vor Studienbeginn durch eine beauftragte CRO mittels SAS erstellt. Es ist davon auszugehen, dass die Randomisierungssequenz adäquat erstellt wurde. [A]

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Den Patienten wurde nach Studieneinschluss einer Kit-Nummer des Randomisierungsplans mittels IWRS zugewiesen. Es ist davon auszugehen, dass die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgt ist. [A]

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Versuchsgruppen war gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.
Wirkstoff und Placebo lagen als weiß-ummantelte, blindgeprägte, ovale Tabletten vor. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden Placebos für den Kontrollarm bereitgestellt, die in Aussehen (Form, Größe, Geruch, Farbe) und Verpackung der Telotristat-Intervention identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfärzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. [B]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Versuchsgruppen war gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.
Wirkstoff und Placebo lagen als weiß-ummantelte, blindgeprägte, ovale Tabletten vor. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden Placebos für den Kontrollarm bereitgestellt, die in Aussehen (Form, Größe, Geruch, Farbe) und Verpackung der Telotristat-Intervention identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfärzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. [B]

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie, bei der die Gruppenzuteilung verdeckt stattfand, Patienten und Endpunkterheber über die gesamte Studiendauer verblindet waren und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung erfolgte.
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher zusammenfassend als niedrig eingestuft. [A,B]

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Stuhlfrequenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Flush-Episoden

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Abdominelle Schmerzen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zwingender Stuhldrang

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Übelkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms: Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms: Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Baseline-Wert des Endpunkts wurde nicht erhoben, so dass die Veränderungen über die Zeit im Vergleich zu Tag 6 (dem ersten Post-Baseline-Wert) betrachtet wurden. Da dieses Vorgehen für alle Studienarme einheitlich war, wird der verzerrende Aspekt als gering eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Das Intention-to-treat-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Da keine Werte zu Baseline für diesen Endpunkt vorlagen, wurden die Veränderungen über die Zeit im Vergleich zu Tag 6 erhoben (dem ersten Post-Baseline-Wert). Da dieses Vorgehen für alle Studienarme einheitlich war, wird der verzerrende Aspekt als gering eingestuft.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 5-HIES (Urin)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EORTC GI.NET21

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Der Endpunkt, wurde wie geplant, für die Safety-Population ausgewertet. Diese beinhaltet alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben. Die Safety-Population wird als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die zusätzliche Erhebung der gastrointestinalen und Leber-spezifischen Symptome als unerwünschte Ereignisse war a priori nicht geplant. Dies wurde für alle Studienarme erhoben und es wird von keiner bedeutsamen Verzerrung ausgegangen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Der Endpunkt, wurde wie geplant, für die Safety-Population ausgewertet. Diese beinhaltet alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben. Die Safety-Population wird als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Die zusätzliche Erhebung der gastrointestinalen und Leber-spezifischen Symptome als unerwünschte Ereignisse war a priori nicht geplant. Dies wurde für alle Studienarme erhoben und es wird von keiner bedeutsamen Verzerrung ausgegangen. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TELECAST

Studie: TELECAST

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
LX1606.1-303-CS FINAL CLINICAL STUDY REPORT (TELECAST)	A
CLINICAL STUDY PROTOCOL LX1606.1-303-CS (TELECAST)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie.

1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Ein Randomisierungsplan wurde vor Studienbeginn durch eine beauftragte CRO mittels SAS erstellt. Es ist davon auszugehen, dass die Randomisierungssequenz adäquat erstellt wurde. [A]

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Den Patienten wurde nach Studieneinschluss einer Kit-Nummer des Randomisierungsplans mittels IWRS zugewiesen. Es ist davon auszugehen, dass die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgt ist. [A]

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Versuchsgruppen war gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.
Wirkstoff und Placebo lagen als weiß-ummantelte, blindgeprägte, ovale Tabletten vor. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden Placebos für den Kontrollarm bereitgestellt, die in Aussehen (Form, Größe, Geruch, Farbe) und Verpackung der Telotristat-Intervention identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfärzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. [B]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Versuchsgruppen war gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.
Wirkstoff und Placebo lagen als weiß-ummantelte, blindgeprägte, ovale Tabletten vor. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden Placebos für den Kontrollarm bereitgestellt, die in Aussehen (Form, Größe, Geruch, Farbe) und Verpackung der Telotristat-Intervention identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfärzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. [B]

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie, bei der die Gruppenzuteilung verdeckt stattfand, Patienten und Endpunkterheber über die gesamte Studiendauer verblindet waren und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung erfolgte.
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher zusammenfassend als niedrig eingestuft. [A,B]

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Stuhlfrequenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Flush-Episoden

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie

den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Abdominelle Schmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zwingender Stuhldrang

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms: Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms: Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Baseline-Wert des Endpunkts wurde nicht erhoben, so dass die Veränderungen über die Zeit im Vergleich zu Tag 6 (dem ersten Post-Baseline-Wert) betrachtet wurden. Da dieses Vorgehen für alle Studienarme einheitlich war, wird der verzerrende Aspekt als gering eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Das Intention-to-treat-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Da keine Werte zu Baseline für diesen Endpunkt vorlagen, wurden die Veränderungen über die Zeit im Vergleich zu Tag 6 erhoben (dem ersten Post-Baseline-Wert). Da dieses Vorgehen für alle Studienarme einheitlich war, wird der verzerrende Aspekt als gering eingestuft.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 Stunden-Sammelurin (5-HIES (Urin))

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EORTC GI.NET21

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Der Endpunkt, wurde wie geplant, für die Safety-Population ausgewertet. Diese beinhaltet alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben. Die Safety-Population wird als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die zusätzliche Erhebung der gastrointestinalen und Leber-spezifischen Symptome als unerwünschte Ereignisse war a priori nicht geplant. Dies wurde für alle Studienarme erhoben und es wird von keiner bedeutsamen Verzerrung ausgegangen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Der Endpunkt, wurde wie geplant, für die Safety-Population ausgewertet. Diese beinhaltet alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben. Die Safety-Population wird als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Die zusätzliche Erhebung der gastrointestinalen und Leber-spezifischen Symptome als unerwünschte Ereignisse war a priori nicht geplant. Dies wurde für alle Studienarme erhoben und es wird von keiner bedeutsamen Verzerrung ausgegangen. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TELEPATH

Studie: TELEPATH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LX1606.1-302-CS (TELEPATH)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene Langzeitstudie.

1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. [A]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. [A]

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Langzeitstudie handelt, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms: Patientenberichtete Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde die Per-Protocol-Population ausgewertet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie.

Endpunkt: Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms: Subjektive globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die Per-Protocol-Population ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die Per-Protocol-Population ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie.

Endpunkt: EORTC GI.NET21

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde die Per-Protocol-Population ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde die Per-Protocol-Population ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die Per-Protocol-Population ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die zusätzliche Erhebung der gastrointestinalen und Leber-spezifischen Symptome als unerwünschte Ereignisse war a priori nicht geplant.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: