

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Telotristatethyl

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	10
2.1 Fragestellung.....	10
2.2 Zulassungsbegründende Studie.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika	12
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	23
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	23
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	24
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	26
2.5.4 Statistische Methoden.....	35
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	40
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	40
2.6.2 Mortalität.....	47
2.6.3 Morbidität.....	47
2.6.4 Lebensqualität	52
2.6.5 Sicherheit	53
2.6.6 Subgruppenanalyse	60
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	61
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Telotristatethyl	61
3.2 Design und Methodik der Studien	61
3.2.1 TELESTAR (LX1606.301).....	61
3.2.2 TELECAST LX1606.303	64
3.3 Wirksamkeit	64
3.4 Lebensqualität	66
3.5 Sicherheit.....	66
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
5 Zusammenfassung der Bewertung	69
Referenzen	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TELESTAR (LX1606.301)	12
Tabelle 2: Charakterisierung der supportiven Studie TELECAST (LX1606.303)	17
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)	22
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	23
Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303) auf Studienebene	24
Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)	25
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität der Studie TELESTAR (LX1606.301)	26
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität der Studie TELESTAR (LX1606.301)	32
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)	34
Tabelle 10: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss der Studie TELESTAR (LX1606.301)	40
Tabelle 11: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss der Studie TELECAST (LX1606.303)	42
Tabelle 12: Angaben zur Begleitmedikation der Studie TELESTAR (LX1606.301)	44
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)	45
Tabelle 14: Veränderung der Stuhlfrequenz während der Behandlungsphase in der Studie TELESTAR (LX1606.301)	47
Tabelle 15: Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche in der Studie TELESTAR (LX1606.301)	48
Tabelle 16: Abdominalschmerz in der Studie TELESTAR (LX1606.301)	49
Tabelle 17: Zwingender Stuhldrang in der Studie TELESTAR (LX1606.301)	50
Tabelle 18: Übelkeit in der Studie TELESTAR (LX1606.301)	50
Tabelle 19: Adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in der Studie TELESTAR (LX1606.301)	51
Tabelle 20: Krankheitsbedingte Symptome anhand ausgewählter Skalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie TELESTAR (LX1606.301)	52
Tabelle 21: Krankheitsbezogene Sorgen erhoben mittels EORTC QLQ-GI.NET21 in der Studie TELESTAR (LX1606.301)	52
Tabelle 22: Zusammenfassung der UE in der Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)	53

Tabelle 23: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)	54
Tabelle 24: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 4 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)	55
Tabelle 25: SUE mit Inzidenz ≥ 4 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)	55
Tabelle 26: Zusammenfassung der UE in der Studie TELECAST (LX1606.303)	57
Tabelle 27: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELECAST (LX1606.303)	58
Tabelle 28: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 1 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELECAST (LX1606.303)	59
Tabelle 29: SUE mit Inzidenz ≥ 1 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELECAST (LX1606.303)	59
Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.301)	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303).....	21
Abbildung 2: Patientenfluss zur Studie TELESTAR (LX1606.301).....	41
Abbildung 3: Patientenfluss der Studie TELECAST (LX1606.303).....	43

Abkürzungsverzeichnis

5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
EPAR	European Public Assessment Report
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
N/n	Anzahl
NET	Neuroendokriner Tumor
NRS	Numerische Rating-Skala
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Risk Ratio
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SSA	Somatostatin-Analogon
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
tid	dreimal täglich
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Telotristatethyl ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Telotristatethyl zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Telotristatethyl in seiner Sitzung am 9. Januar 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Oktober 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Karzinoid-Syndrom-assoziierte Diarrhö

Das Karzinoid-Syndrom tritt bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) auf. NET sind eine seltene und heterogene Gruppe von Neoplasien und entstehen aus neuroendokrinen Zellen. Diese Zellen sind einzigartig in ihrer Fähigkeit, Neuropeptide und Hormone zu synthetisieren und zu sezernieren [5]. Etwa 50 % der NET sind gastrointestinalen Ursprungs, wobei ebenfalls u. a. Lunge, Pankreas, Thymus und Leber als primäre Lokalisation betroffen sein können [7,20,22,29].

Die Inzidenz neuroendokriner Tumore bewegt sich zwischen 5,3/100.000 Personen in der amerikanischen Registerdatenstudie SEER [29] und 5,7/100.000 Personen in einer Auswertung des Ontario Cancer Registry [7]. Niedrele et al. [21] erhoben in ihrer prospektiven Untersuchung von Pathologieberichten hingegen eine weitaus niedrigere Inzidenz von 0,8/100.000 Personen für maligne NET in Österreich.

Es werden funktionale und nicht-funktionale NET unterschieden. Obwohl alle NET Hormone produzieren und ausschütten, entstehen nur beim funktionalen NET dadurch auch klinische Symptome. Das Karzinoid-Syndrom tritt auf, wenn Serotonin und andere vasoaktive Substanzen in großen Mengen ausgeschüttet werden und in den Körperkreislauf gelangen. Ca. 30 % der Patienten mit einem gastroenteropankreatischen Tumor entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung ein Karzinoid-Syndrom [22]. Häufig tritt dies im Fall von Lebermetastasen und primären NET im Mitteldarm auf [28]. Die Symptome des Karzinoid-Syndroms umfassen Diarrhö, Flush, Bronchospasmus und Hypotonie. Im weiteren Krankheitsverlauf führt es zudem bei 40–50 % der Betroffenen zur Karzinoid-Herzerkrankung, einer durch Fibrosierung entstehenden Schädigung der Trikuspidalklappen und der Pulmonalklappen [27].

Flushs sind gekennzeichnet durch spontane Hitzeausbrüche und brennendes Missempfindungen der Haut, das maximal wenige Minuten andauert [23,27]. Bei Diarrhö kommt es zu mehr als drei Stuhlentleerungen pro Tag, einer verminderten bzw. flüssigen Stuhlkonsistenz und/oder einer erhöhten Stuhlmasse (> 200 g/d) [1]. Es werden mindestens fünf bioaktive Substanzen mit der Entstehung einer Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Verbindung gebracht: Serotonin, Kallikrein/Bradykinin, Prostaglandin E/F, Tachykinin und Histamin [28]. Laut pharmazeutischem Unternehmer (pU) sind ca. 80 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom von Diarrhö betroffen [8]. In Untersuchungen zur Lebensqualität bei NET-Patienten zählten Diarrhö und Flush zu den Symptomen, die den größten negativen Einfluss auf das Wohlbefinden der Betroffenen hatte [2,6,25].

Die Verwendung von Somatostatin-Analoga (SSA) ist die Standardtherapie zur Symptomkontrolle beim Karzinoid-Syndrom. Die zugelassenen synthetischen Derivate Octreotid und Lanreotid liegen jeweils als langwirksame (LAR) Form vor und werden einmal pro Monat appliziert. Interferon alpha kann auch zur Symptomkontrolle bei einigen Patienten in Betracht gezogen werden, wird jedoch aufgrund seines weniger günstigen toxischen Profils in der Regel als Zweitlinientherapie, u. a. in Kombination mit SSA, eingesetzt [22,26].

In der klinischen Praxis werden zusätzliche Therapiemöglichkeiten benötigt, wenn Symptome des Karzinoid-Syndroms, wie Diarrhö, trotz SSA-Therapie (wieder) auftreten. Dies ist häufig bei einem fortgeschrittenen Krankheitsverlauf notwendig. Es liegen keine belastbaren Daten vor, wie groß die Population der Patienten mit Therapie-refraktärem Karzinoid-Syndrom ist.

Telotristatethyl

Das zu bewertende Arzneimittel Telotristatethyl ist laut Anwendungsgebiet in Kombination mit SSA bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie indiziert. Der Wirkmechanismus setzt daher im Gegensatz zum extrazellulär wirkenden SSA auf eine intrazelluläre Hemmung der Serotoninsynthese aus Tryptophan. Serotonin wird aus der Aminosäure L-Tryptophan in einer Zwei-Schritt-Reaktion unter Beteiligung der Enzyme Tryptophanhydroxylase und Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase synthetisiert. Telotristatethyl inhibiert Tryptophanhydroxylase und reduziert somit die Serotoninproduktion, wodurch eine zusätzliche Verbesserung in der Symptomkontrolle beim Karzinoid-Syndrom erreicht werden soll [4].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Telotristatethyl (Xermelo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie [10].

2.2 Zulassungsbegründende Studie

Pivotal Studie gemäß EPAR:

- LX1606.301 TELESTAR: „A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallelgroup, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome Refractory to Somatostatin Analog (SSA) Therapy“. Die pivotal Studie ist eine verblindete, randomisierte, placebokontrollierte multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welche unter SSA-Therapie unzureichend kontrolliert sind.

Supportive Studie(n) gemäß EPAR:

- LX1606.202: „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“
- LX1606.203: „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“
- LX1606.302: „A Multicenter, Long-term Extension Study to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Telotristat Etiprate (LX1606)“
- 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“

Die Studien LX1606.202, LX1606.203 und LX1606.302 werden für die Nutzenbewertung wegen folgender Gründe als nicht relevant eingeschätzt:

- In der Studie LX1606.202 erhielt eine geringe Teilpopulation von 3 Patienten die zulassungskonforme Dosis Telotristatethyl. Die Nachbeobachtungszeit war begrenzt auf vier Wochen, sodass aus den Ergebnissen keine aussagekräftigen Informationen für die Nutzenbewertung abgeleitet werden können.

- In der Studie LX1606.203 durchliefen alle Patienten seriell unterschiedliche Dosen Telotristatethyl und für die zulassungskonforme Dosis sind Ergebnisse nicht separat dargestellt.
- Die Studie LX1606.302 (TELEPATH) ist eine Extensionsstudie, in die Patienten übergehen können, die mit Telotristatethyl im Rahmen einer Studie behandelt wurden. Die Patienten führen in der Studie TELEPATH die Therapie mit Telotristatethyl in der zuletzt eingenommenen Dosierung fort; die Dosis variiert je nach Vorgängerstudie. Ergebnisse für die zulassungskonforme Dosis von 250 mg tid wurden nicht separat berichtet.

Die Studie LX1606.303 (TELECAST) wird als supportiv für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Studienpopulation der Studie TELECAST entspricht nicht der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Zulassungspopulation. Entgegen der Zulassungspopulation wurden in der Studie TELECAST Patienten berücksichtigt, die nicht therapierefraktär sind, die keine SSA-Therapie aufweisen sowie Patienten, die aufgrund der Stuhlfrequenz keine Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö aufweisen. Aus diesen Gründen können die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Lebensqualität nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Jedoch werden die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten aus dem Placebo- und Behandlungsarm, Telotristatethyl 250 mg tid, für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Telotristatethyl wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Telotristatethyl, Modul 4 [9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Finaler Studienbericht [17], finales Studienprotokoll inkl. aller Amendments [18] und statistischer Analyseplan (SAP) [19] der Studie TELESTAR LX1606.301
- Finaler Studienbericht [14], finales Studienprotokoll inkl. aller Amendments [15] und SAP [16] der Studie TELECAST (LX1606.303)
- Originalpublikation „Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome“ aus dem Jahr 2017 [12].

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Telotristatethyl basieren auf der pivotalen Studie TELESTAR (LX1606.301) und der supportiven Studie TELECAST (LX1606.303). Die Studien werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert und die vorgenommenen Interventionen in Tabelle 3 beschrieben.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die TELESTAR-Studie (LX1606.301) ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welches unter SSA-Therapie unzureichend kontrolliert ist. Der primäre Endpunkt der Studie ist die mittlere Veränderung der Anzahl der Stuhlgänge pro Tag zwischen Baseline und Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase. Darüber hinaus wurden eine Vielzahl von sekundären und explorativen Endpunkten definiert.</p> <p>Die TELESTAR-Studie umfasst eine drei- bis vierwöchige Screening-, eine 12-wöchige Behandlungs- und eine 36-wöchige Extensionsphase. Es wurden Patienten mit histopathologisch und metastasiertem neuroendokrinen Tumoren sowie bestätigtem Karzinoid-Syndrom eingeschlossen, die mindestens 4 Stuhlgänge pro Tag aufwiesen und bereits mit SSA therapiert werden. Nach der Screeningphase, die zur Erfassung der Symptomatik und Dokumentation der SSA-Therapie diente, wurden die geeigneten Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf drei Studienarme (Placebo, Telotristatethyl 250 mg tid und Telotristatethyl 500 mg tid) randomisiert und stratifiziert nach 5-HIES zugeteilt. Wurden Patienten während der Screeningphase von der Studie ausgeschlossen, so konnten diese nach Ermessen des Studienarztes erneut gescreent und in die Studie aufgenommen werden.</p> <p>Während der Behandlungsphase erfolgte die SSA-Therapie unter konstanter Dosierung. Eine Anpassung der SSA-Dosierung war nicht vorgesehen.</p> <p>Nach der doppelblinden Behandlungsphase mit Placebo, 250 mg tid Telotristatethyl oder 500 mg tid Telotristatethyl konnten die Patienten in die offene Extensionsphase übergehen, in der alle Patienten mit 500 mg Telotristatethyl tid erhielten (siehe Abbildung 1).</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen. Es liegt der finale Studienreport vor, in dem die Behandlungs- und Extensionsphase separat dargestellt wurden.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. • Histopathologisch bestätigter, gut differenzierter metastasierter NET, dessen Ausmaß mittels Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Radionuklid-Verfahren dokumentiert ist. • Anamnese und dokumentierter Verlauf des Karzinoid-Syndroms und zum Zeitpunkt der Run-In-Phase mindestens \geq 4 Stuhlgänge pro Tag. Die Bestätigung der Eignung für die Studie erfolgt anhand der mittleren Anzahl der Stuhlgänge. • Eine stabile Dosierung mit SSA definiert als LAR- oder Depot-SSA 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. • Eine Minimum-Dosierung von LAR- oder Depot SSA (höhere oder häufigere Dosierungen erfüllen diese minimale Dosis-Anforderung); die SSA-Therapie muss für das Karzinoid-Syndrom im jeweiligen Land des Patienten bzw. der verschreibenden Ärzte zugelassen sein: <ul style="list-style-type: none"> ○ Octreotid LAR 30 mg, 1 x pro 4 Wochen ○ Lanreotid Depot 120 mg, 1 x pro 4 Wochen

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die SSA in den o. g. Dosierungen nicht vertragen, können an der Studie mit der maximal verträglichen Dosis teilnehmen ● Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären eine adäquate Verhütungsmethode (Fehlerquote < 1 %) über den Studienzeitraum und bis zu 12 Wochen nach dem Follow-Up zu verwenden. ● Fähigkeit und Bereitschaft zur Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung vor der Teilnahme (nach erfolgter Aufklärung) an jedweder studienbezogenen Maßnahme. ● Einschluss in Behandlungsphase: Patienten, die mind. 75 % Compliance im Ausfüllen des Patiententagebuchs während der Screeningphase aufweisen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diarrhö, die auf eine andere Erkrankung als das Karzinoid-Syndrom zurückzuführen ist (u. a. Malabsorption von Fett oder Gallensäuren-Malabsorption). ● Mehr als 12 wässrige Stuhlgänge pro Tag, die mit einer Volumenkontraktion, Dehydratisierung oder Hypotonie einhergeht und nach Einschätzung des Prüfarztes mit dem klinischen Syndrom der „pancreatic cholera“ kompatibel ist. ● Positives Ergebnis einer Stuhluntersuchung auf enterische Pathogene, Eier oder Parasiten oder Clostridium difficile zum Zeitpunkt des Screenings. ● Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 60 % (siehe Studienprotokoll Appendix D) ● Klinische hämatologische Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl (ACN) ≤ 1.500 Zellen/mm³ oder ○ Thrombozyten ≤ 75.000 Zellen/mm³ oder ○ Hämoglobin (Hgb) ≤ 9 g/dl für Männer und ≤ 8 g/dl für Frauen ● Hepatische Laborwerte (zum Screening): <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT): <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 5,5 ULN, wenn Patienten eine bekannte Krankheitsgeschichte mit Lebermetastasen haben oder ▪ ≥ 2,5 ULN, wenn Patienten keine bekannte Krankheitsgeschichte mit Lebermetastasen haben ○ Gesamt-Bilirubin > 1,5 x ULN (es sei denn der Patient hat eine bekannte Krankheitsgeschichte mit Gilbert-Syndrom) oder ○ Alkalische Phosphatase (ALP) ≥ 5 x ULN, sofern Gesamt-Bilirubin > ULN <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Obergrenze für ALP, falls Gesamt-Bilirubin ≤ ULN. ● Serum-Kreatinin ≥ 1,5 x ULN. ● Behandlung mit jeglicher tumorgerichteten Therapie: u. a. Interferon, Chemotherapie, mTOR-Inhibitoren < 4 Wochen vor Screening oder hepatische Embolisation, Radiotherapie, radioaktiv markierte SSA und/oder Tumor-Debulking < 12 Wochen vor Screening. ● Größere chirurgische Eingriffe definiert als Maßnahmen, die eine Vollnarkose oder eine größere Regionalanästhesie erfordern und innerhalb der 8 Wochen vor Screening stattgefunden haben. ● Kurzdarmsyndrom. ● Schwangere oder stillende Frauen. ● Positiver Schwangerschaftstest. ● Lebenserwartung < 12 Monate zum Zeitpunkt des Screenings. ● Jegliche klinisch signifikanten Befunde in der Krankheitsgeschichte zum Zeitpunkt des Screenings oder während der körperlichen Untersuchung, die nach Ermessen des Prüfarztes oder des Medizinischen Monitors die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigen könnten. ● Jede weitere klinisch signifikante Labor-Auffälligkeiten zum Zeitpunkt des Screenings, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigen könnten.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, Bradykardie oder Tachykardie, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigen könnten. • Missbrauch von Alkohol oder Suchtmitteln innerhalb 2 Jahre vor Screening. • Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb 30 Tage vor Screening oder Einnahme therapeutischer Proteine oder Antikörper innerhalb 90 Tagen vor Screening. • Frühere Einnahme von Telotristatethyl. • Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Studie auf gerichtlichem oder behördlichem Antrag in einer geschlossenen Einrichtung befinden.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Es wurden 175 Patienten gescreent [12]; davon wurden 136 Patienten¹⁾ randomisiert.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> 135 Patienten¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 45 Patienten • 250 mg tid Telotristatethyl: 45 Patienten • 500 mg tid Telotristatethyl²⁾: 46 Patienten <p>118 Patienten schlossen die Behandlungsphase ab.</p> <p><u>Extensionsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg tid Telotristatethyl²⁾: 115 Patienten <p>79 Patienten schlossen die Extensionsphase ab.</p> <p>Vergleiche auch Abbildung 2.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer 8. Januar 2013 bis 21. März 2016 (letzter Patient letzte Studienvisite).</p> <p>Ort der Durchführung 62 Studienzentren screenen Patienten, in 48 Studienzentren wurden Patienten für die Studien eingeschlossen.</p> <p>Länder: Vereinigte Staaten von Amerika, Kanada, Deutschland, Großbritannien, Italien, Frankreich, Spanien, Schweden, Belgien, Niederlande, Israel, Australien.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der mittleren Anzahl der Stuhlgänge pro Tag zwischen Baseline und Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung 5-HIES (Urin) zwischen Baseline und Woche 12. • Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte im Vergleich zu Baseline. • Veränderung Abdominalschmerz gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte im Vergleich zu Baseline. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Responder: Responder definiert als Patient mit $\geq 30\%$ Reduktion der Stuhlgänge/Tag für $\geq 50\%$ der doppelblinden Studienphase. • Veränderungen im Gesamtscore und in den Einzeldomänen des EORTC QLQ-C30 und -GI.NET21 zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte sowie zu jeder Studienwoche, in der das Instrument eingesetzt wurde. • Veränderung in der täglichen Anzahl der Flush-Episoden zwischen Baseline und zu jeder Studienwoche. • Veränderung in Abdominalschmerz (gemittelt über die Behandlungszeit) zwischen Baseline und jeder Studienwoche. • Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche. • Veränderung der Stuhlkonsistenz zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und gemittelt zu jeder Studienwoche.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil Wochen, in denen Patienten eine angemessene Linderung der Karzinoid-Syndrom-assoziierten gastrointestinalen Symptome berichten. • Anteil Patienten, die eine angemessene Linderung der Karzinoid-Syndrom-assoziierten gastrointestinalen Symptome berichten (für jede Studienwoche). • Veränderung in der subjektiven globalen Einschätzung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Symptome auf einer 11-Punkte-NRS gemittelt über alle Erhebungspunkte und zu jeder Studienwoche. • Anteil Tage, an denen ein zwingender Stuhldrang berichtet wurde. • Anteil Tage, an denen Übelkeit berichtet wurde. • Veränderung in der Wahrnehmung/Schwere von Übelkeit zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche. • Anteil Tage mit $\geq 30\%$ Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum individuellen mittleren Baselinewert • Anteil Tage mit einer Reduktion um $\geq 1,5$ Stuhlgängen im Vergleich zum individuellen mittleren Baselinewert betrachtet für jede Studienwoche während der Behandlungsphase. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 30\%$ in der Anzahl von Stuhlgängen, definiert als Zeit bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30% über dem individuellen mittleren Baselinewert. • Zeit bis zur ersten anhaltenden Verbesserung um $\geq 30\%$ in der Anzahl von Stuhlgängen definiert als Zeit bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30% unter dem individuellen mittleren Baselinewert. • Zeit bis zu einer Reduktion um 3 Punkte auf der wöchentlichen globalen Bewertung der Schwere der Karzinoid-Syndrom-assoziierten Symptome, die über mindestens 50% der nachfolgenden Wochen anhält (relevant für Patienten, die mind. 4 Nachbeobachtungszeitpunkte nach dem Ansprechen aufweisen). • Veränderung in 5-HIES (Urin) zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu Woche 6. • Veränderung in Plasma-5-HIES zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche. • Zusammenhang der Veränderung im Stuhlgang zu Veränderungen der Stuhlkonsistenz, angemessene Linderung, Übelkeit, zwingender Stuhldrang und Abdominalschmerz. • Zusammenhang von Baseline und Veränderung von Baseline und 5-HIES (Urin) zu Veränderung über die Behandlungszeit in der Anzahl der Stuhlfrequenz, Veränderung in der subjektiven globalen Bewertung, Zeit bis zur ersten Verbesserung in der Stuhlfrequenz, Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Stuhlfrequenz und Veränderung der Symptome (Abdominalschmerz, Stuhlkonsistenz, zwingender Stuhldrang und Übelkeit). • Korrelation zwischen 5-HIES im Urin und Plasma über die Zeit. • Veränderung in der Frequenz der „Rescue kurz-wirkenden Somatostatin-Analoga“ zur Behandlung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms. <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz der TEAE (treatment emergent adverse events), vermutete Nebenwirkungen, UE die zum Studienabbruch führen, SUE und Tod. • Klinische Laborwerte sowie deren Veränderung zu Baseline. • Vitalparameter sowie deren Veränderung zu Baseline. • Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen sowie deren Veränderung zu Baseline • EKG sowie deren Veränderung zu Baseline.

Charakteristikum	Beschreibung
	Pharmakokinetik-Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • C_{max}: Maximalkonzentration • T_{max}: Zeit bis Erreichen der Maximalkonzentration • AUC_(0-inf): Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve von Null bis Zeitpunkt Unendlich • AUC_(0-last): Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve von Null bis zur letzten messbaren Konzentration
Subgruppenanalysen	Explorative Subgruppenanalysen laut Studienbericht [17] <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männliche und weiblich) • Baseline-5-HIES (≤ ULN, > ULN und unbekannt) • Region (Nordamerika, Europa, restliche Welt)

¹⁾ Ein Patient, der dem Studienarm Telotristatethyl 500 mg tid zugeordnet war, wurde an Tag 1 der Behandlungsphase aufgrund von Blutergüssen, die bei der körperlichen Untersuchung festgestellt wurden, von der Studie ausgeschlossen. Dies erfolgte bevor der Patient die Studienmedikation erhielt. Dieser Patient wurde erneut gescreent, in die Studie aufgenommen und dem Studienarm Telotristatethyl 250 mg tid zugeordnet. Für die Randomisierung wurde dieser Patient daher zweimal gezählt, ging aber nur einmal als behandelt, nämlich im Studienarm Telotristatethyl 250 mg tid, in die Analysen ein.

²⁾ Dosis ist nicht zulassungskonform. Patienten, denen 500 mg tid Telotristatethyl verabreicht wurden, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant.

Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; AUC: Area Under the Curve; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; LAR: langwirksam; NET: Neuroendokriner Tumor; NRS: numerische Ratingskala; tid: 3-maltäglich; SSA: Somatostatin-Analoga; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Upper Limit of Normal.

Das Originalstudienprotokoll wurde am 30. Mai 2012 veröffentlicht. Daraufhin erfolgten fünf Protokollamendments, und zwar am 1. August 2012, 11. April 2013, 6. September 2013, 21. April 2014 und am 20. Januar 2015.

Im zweiten Amendment, am 11. April 2013, wurde festgelegt, dass Studienteilnehmer, die während der Screeningphase von der Studie ausgeschlossen wurden, nach Ermessen des Studienarztes erneut gescreent und in die Studie aufgenommen werden konnten. Der pU gibt für dieses Vorgehen keine Gründe an.

Im dritten Amendment, am 6. September 2013, wurde festgelegt, dass zu Baseline und zu jeder Studienvisite eine Untersuchung auf Vorliegen einer Depression durchgeführt wird. Diese Änderung wurde ca. 9 Monate nach Studienbeginn vorgenommen. Es ist davon auszugehen, dass zu diesem Zeitpunkt bereits Patienten Baselineuntersuchungen und Studienvisiten durchlaufen hatten. Vollständige Angaben zum Vorliegen einer Depression dürften daher nur für eine Teilpopulation vorliegen.

Die übrigen Protokolländerungen umfassten keine die Nutzenbewertung beeinflussenden Änderungen.

Tabelle 2: Charakterisierung der supportiven Studie TELECAST (LX1606.303)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie TELECAST (LX1606.303) ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multi-zentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Telotristatethyl bei Patienten mit gut differenziertem NET und symptomatischem Karzinoid-Syndrom. Diese Studie wurde als Begleitstudie zur pivotalen Studie TELESTAR (LX1606.301) konzipiert und schloss auch Patienten ohne therapierefraktäres Karzinoid-Syndrom ein. Patienten, die aufgrund einer zu niedrigen Anzahl an Stuhlgängen pro Tag nicht für eine Aufnahme in die TELESTAR-Studie in Frage kamen, hatten die Möglichkeit an der TELECAST-Studie teilzunehmen.</p> <p>Als primäre Endpunkte untersucht die Studie TELECAST die Inzidenz therapiebedingter Nebenwirkungen sowie die prozentuale Veränderung des Laborparameters 5-HIES (Urin) von Baseline zu Woche 12. Darüber hinaus wurde eine Vielzahl von sekundären und explorativen Endpunkten definiert.</p> <p>Die Patienten durchliefen zunächst eine drei- bis vierwöchige Screeningphase, eine anschließende 12-wöchige Behandlungsphase und eine 36-wöchige Extensionsphase. Das Studiendesign glich dem der Studie TELESTAR (siehe Abbildung 1).</p> <p>Es wurden Patienten mit histopathologisch belegten und metastasiertem NET sowie bestätigtem Karzinoid-Syndrom eingeschlossen. Patienten unter SSA-Therapie wurden eingeschlossen, wenn sie weniger als 4 Stuhlgänge pro Tag und zusätzlich mindestens ein Symptom des Karzinoid-Syndroms hatten. Patienten ohne SSA-Therapie mussten mindestens von einem Anzeichen/Symptom des Syndroms betroffen sein. Nach der Screeningphase, die zur Erfassung der Symptomatik und Dokumentation der SSA-Therapie diente, wurden die geeigneten Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf 3 Studienarme zugeteilt: Telotristatethyl 250 mg tid, Telotristatethyl 500 mg tid und Placebo.</p> <p>Während der Behandlungsphase erfolgte die SSA-Therapie unter konstanter Dosierung. Eine Anpassung der SSA-Dosierung war nicht vorgesehen, wobei die Verwendung des kurzwirksamen Notfall-SSA zulässig war.</p> <p>Nach der doppelblinden Behandlungsphase mit Placebo, 250 mg tid Telotristatethyl oder 500 mg tid Telotristatethyl konnten die Patienten in die offene Extensionsphase übergehen, in der alle Patienten 500 mg tid Telotristatethyl erhielten.</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen. Es liegt der finale Studienreport vor, in dem die Behandlungs- und Extensionsphase separat dargestellt wurden.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. • Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären eine adäquate Verhütungsmethode (Fehlerquote $< 1\%$) über den Studienzeitraum und bis zu 12 Wochen nach dem Follow-Up zu verwenden. • Histopathologisch bestätigter, gut differenzierter metastasierter NET, dessen Ausmaß mittels Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Radionuklid-Verfahren dokumentiert ist. • Dokumentierter Verlauf eines Karzinoid-Syndroms und Erfüllen eines dieser Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapie mit einer stabilen Dosis SSA, < 4 Stuhlgänge pro Tag und Vorliegen von mind. einem der folgenden Symptome/Anzeichen eines Karzinoid-Syndroms: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tägliche Stuhlkonsistenz ≥ 5 auf der Bristol Stool Form Scale an mind. 50 % der Tage während des Screenings, oder ▪ durchschnittlich mind. 2 tägliche Flush-Episoden, oder ▪ durchschnittlich eine tägliche Bewertung von mind. 3 auf der Skala für Abdominalschmerz, oder ▪ Übelkeit an $\geq 20\%$ der Tage, oder ▪ 5-HIES (Urin) $> \text{ULN}$.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn nicht mit SSA therapiert wird, muss mind. eines der folgenden Symptome/Anzeichen eines Karzinoid-Syndroms vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tägliche Stuhlkonsistenz ≥ 5 auf der Bristol Stool Form Scale an mind. 50 % der Tage während des Screenings, oder ▪ durchschnittlich mind. 2 tägliche Flush-Episoden, oder ▪ durchschnittlich eine tägliche Bewertung von mind. 3 auf der Skala für Abdominalschmerz, oder ▪ Übelkeit an ≥ 20 % der Tage, oder ▪ 5-HIES (Urin) $>$ ULN, oder ▪ durchschnittlich ≥ 4 Stuhlgänge pro Tag. ● Fähigkeit und Bereitschaft zur Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung vor der Teilnahme (nach erfolgter Aufklärung) an jedweder studienbezogenen Maßnahme. ● Einschluss in Behandlungsphase: Patienten, die mind. 75 % Compliance im Ausfüllen des Patiententagebuchs während der Screeningphase aufweisen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diarrhö, die auf eine andere Erkrankung als das Karzinoid-Syndrom zurückzuführen ist (u. a. Malabsorption von Fett oder Gallensäuren-Malabsorption). ● 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. ● Positives Ergebnis einer Stuhluntersuchung auf enterische Pathogene, Eier oder Parasiten oder Clostridium difficile zum Zeitpunkt des Screenings. ● Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 60 % (siehe Studienprotokoll Appendix C). ● Klinische hämatologische Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl (ACN) ≤ 1.500 Zellen/mm³ oder ○ Thrombozyten ≤ 75.000 Zellen/mm³ oder ○ Hämoglobin (Hgb) ≤ 9 g/dl für Männer und ≤ 8 g/dl für Frauen. ● Hepatische Laborwerte (zum Screening): <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT): <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 5,5$ ULN, wenn Patienten eine bekannte Krankheitsgeschichte mit Lebermetastasen haben oder ▪ $\geq 2,5$ ULN, wenn Patienten keine bekannte Krankheitsgeschichte mit Lebermetastasen haben; ○ Gesamt-Bilirubin $> 1,5$ x ULN (es sei denn der Patient hat eine bekannte Krankheitsgeschichte mit Gilbert-Syndrom) oder ○ Alkalische Phosphatase (ALP) ≥ 5 x ULN, sofern Gesamt-Bilirubin $>$ ULN <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Obergrenze für ALP, falls Gesamt-Bilirubin \leq ULN. ● Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ x ULN. ● Behandlung mit jeglicher tumorgerichteten Therapie: u. a. Interferon, Chemotherapie, mTOR-Inhibitoren $<$ 4 Wochen vor Screening oder hepatische Embolisation, Radiotherapie, radioaktiv markierte SSA und/oder Tumor-Debulking $<$ 12 Wochen vor Screening. ● Größere chirurgische Eingriffe definiert als Maßnahmen, die eine Vollnarkose oder eine größere Regionalanästhesie erfordern und innerhalb der 8 Wochen vor Screening stattgefunden haben. ● Kurzdarmsyndrom. ● Aktuelle Beschwerden durch Verstopfung oder chronische oder idiopathische Verstopfung innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Screening. ● Positiver Schwangerschaftstest oder schwangere oder stillende Frauen. ● Lebenserwartung $<$ 12 Monate zum Zeitpunkt des Screenings. ● Jegliche klinisch signifikanten Befunde in der Krankheitsgeschichte zum Zeitpunkt des Screenings oder während der körperlichen Untersuchung, die nach Ermessen

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>des Prüfarztes oder des Medizinischen Monitors die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigen könnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede weitere klinisch signifikante Labor-Auffälligkeiten zum Zeitpunkt des Screenings, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigen könnten. • Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, Bradykardie oder Tachykardie, die die Patientensicherheit oder das Ergebnis der Studie gefährden bzw. beeinträchtigen könnten. • Missbrauch von Alkohol oder Suchtmitteln innerhalb von 2 Jahren vor Screening. • Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb 30 Tage vor Screening oder Einnahme therapeutischer Proteine oder Antikörper innerhalb 90 Tagen vor Screening. • Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Studie auf gerichtlichem oder behördlichem Antrag in einer geschlossenen Einrichtung befinden.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Es wurden 76 Patienten randomisiert. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Patienten gescreent wurden.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> 76 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 26 Patienten • 250 mg tid Telotristatethyl: 25 Patienten • 500 mg tid Telotristatethyl¹⁾: 25 Patienten <p>118 Patienten schlossen die Behandlungsphase ab.</p> <p><u>Extensionsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg tid Telotristatethyl¹⁾: 67 Patienten <p>47 Patienten schlossen die Extensionsphase ab</p> <p>Vergleiche auch Abbildung 3.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer 11. März 2014 bis 29. März 2016. 1. Patient randomisiert: 30. April 2014. Letzter Patient randomisiert: 30. April 2015.</p> <p>Ort der Durchführung 31 Studienzentren rekrutierten Patienten. Länder: Vereinigte Staaten von Amerika, Kanada, Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Spanien, Schweden, Belgien, Niederlande, Israel, Australien.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit der therapiebedingten Nebenwirkungen (TEAE, treatment emergent adverse events). • Prozentuale Veränderung von 5-HIES (Urin) zwischen Baseline zu Woche 12. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der mittleren Anzahl der Stuhlgänge pro Tag zwischen Baseline und Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase. • Veränderung der Stuhlkonsistenz zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte. • Veränderung der Anzahl der Flush-Episoden im Vergleich zu Baseline. • Veränderung Abdominalschmerz über alle Erhebungszeitpunkte im Vergleich zu Baseline. • Veränderung in der Frequenz der SSA-Notfallmedikation zur Behandlung der Symptome des Karzinoid-Syndroms. • Veränderung gegenüber Baseline in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge, gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum und in jeder Studienwoche, bei Patienten, die keine SSA-Therapie erhalten.

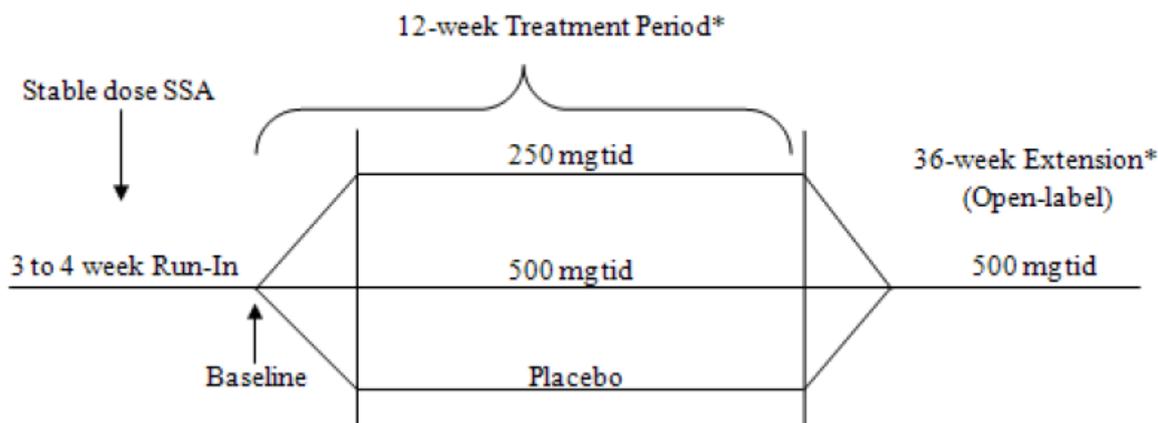
Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakodynamische Wirkungen von Telotristatethyl auf 5-HIES (Urin) im Studienverlauf versus Baseline. • Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche. • Veränderung der Stuhlkonsistenz zwischen Baseline gemittelt zu jeder Studienwoche. • Anteil Patienten, die eine angemessene Linderung der Karzinoid-Syndrom-assoziierten gastrointestinalen Symptome berichten (für jede Studienwoche). • Anzahl der Tage mit $\geq 30\%$ Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum individuellen mittleren Baselinewert. • Anzahl der Tage mit einer Reduktion um $\geq 1,5$ Stuhlgänge im Vergleich zum individuellen mittleren Baselinewert. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 30\%$ in der Anzahl von Stuhlgängen, definiert als Zeit bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30% über dem individuellen mittleren Baselinewert. • Zeit bis zur ersten anhaltenden Verbesserung um $\geq 30\%$ in der Anzahl von Stuhlgängen definiert als Zeit bis zu dem ersten Tag von zwei aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mindestens 30% unter dem individuellen mittleren Baselinewert. • Anteil Responder: Responder definiert als Patient mit $\geq 30\%$ Reduktion der Stuhlgänge/Tag für $\geq 50\%$ der doppelblinden Studienphase. • Veränderung in Abdominalschmerz (gemittelt über die Behandlungszeit) zwischen Baseline und jeder Studienwoche. • Veränderung vom Baselinewert des Fragebogens QLQ-C30 und des Moduls speziell für gastrointestinale Symptome von karzinoiden neuroendokrinen Tumoren (G.I.NET21), Bewertung von Durchfall gemittelt über alle Zeitpunkte und bei jedem Studienbesuch, an dem die Daten erhoben wurden. • Veränderungen im Gesamtscore und in den Einzeldomänen des EORTC QLQ-C30 und -GI.NET21 zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte sowie zu jeder Studienwoche, in der das Instrument eingesetzt wurde. • Verhältnis von Veränderungen der Stuhlganghäufigkeit zu Veränderungen im EORTC QLQ-C30 und -GI.NET21. • Anteil Wochen, in denen Patienten eine angemessene Linderung der Karzinoid-Syndrom-assoziierten gastrointestinalen Symptome berichten. • Veränderung in der subjektiven globalen Einschätzung der Karzinoid-Syndrom-bedingen Symptome auf einer 11-Punkte-NRS zu jeder Studienwoche. • Zeit bis zu einer Reduktion $\geq 30\%$ auf der wöchentlichen globalen Bewertung der Schwere der Karzinoid-Syndrom-assoziierten Symptome, die über mind. 50% der nachfolgenden Wochen anhielt (relevant für Patienten, die mind. 4 Nachbeobachtungszeitpunkte nach dem Ansprechen aufweisen). • Anteil der Tage, an denen ein zwingender Stuhldrang berichtet wurde. • Anteil der Tage, an denen Übelkeit berichtet wurde. • Veränderung in der Wahrnehmung/Schwere von Übelkeit zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche. • Veränderung in Plasma-5-HIES zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte und zu jeder Studienwoche. • Zusammenhang der Veränderung im Stuhlgang zu Veränderungen der Stuhlkonsistenz, angemessene Linderung, Übelkeit, zwingender Stuhldrang und Abdominalschmerz. • Zusammenhang von Baseline und Veränderung von Baseline und 5-HIES (Urin) zu Veränderung über die Behandlungszeit in der Anzahl der Stuhlfrequenz, Veränderung in der subjektiven globalen Bewertung, Zeit bis zur ersten Verbesserung in der Stuhlfrequenz, Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Stuhlfrequenz und

Charakteristikum	Beschreibung
	Veränderung der Symptome (Abdominalschmerz, Stuhlkonsistenz, zwingender Stuhltrieb und Übelkeit). <ul style="list-style-type: none"> Korrelation zwischen 5-HIES in Urin und Plasma über die Zeit. Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> Veränderungen zu Baseline in klinischen Laborwerten, Vitalparametern, EKG bei körperlichen Untersuchungen.
Subgruppenanalysen	Explorative Subgruppenanalysen laut SAP [16] <ul style="list-style-type: none"> Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre). Geschlecht (männliche und weiblich). Baseline 5-HIES (≤ ULN, > ULN, und unbekannt). Anzahl der Stuhlgänge zu Baseline (≥4 und <4). Tägliche Stuhlkonsistenz ≥ 5 auf der Bristol Stool Form Scale für ≥ 50 % der Tage während des Screenings (ja oder nein). Durchschnittliche Anzahl von täglichen Flush-Episoden während des Screenings (≥ 2 oder < 2). Durchschnittliche Bewertung täglicher abdomineller Schmerzen während des Screenings (≥ 3 oder < 3). Anteil der Tage mit Übelkeit während des Screenings (≥ 20 oder < 20 %). Patienten, die zu Studienbeginn eine stabile Dosis Octreotid zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms erhielten.

¹⁾ Dosis ist nicht zulassungskonform. Patienten, denen 500 mg tid Telotristatethyl verabreicht wurden, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant.

Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; NET: Neuroendokriner Tumor; NRS: numerische Ratingskala; tid: 3-mal täglich; SSA: Somatostatin-Analoga; ULN: Upper Limit of Normal.

Das Originalstudienprotokoll wurde am 4. April 2013 veröffentlicht. Daraufhin erfolgten drei Protokollamendments, und zwar am 22. Mai 2013, 1. Februar 2014 und 14. Januar 2015. Die Protokolländerungen umfassten keine die Nutzenbewertung beeinflussenden Änderungen.



*1 week blinded titration period

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)

Intervention	Kontrolle
<u>Dosis:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 250 mg tid (1 Tablette Telotristatethyl 250 mg + 1 Tablette Placebo) • 500 mg tid (2 Tabletten Telotristatethyl 250 mg) • Konstante Dosis der SSA-Therapie entsprechend der Behandlung in Screeningphase 	<u>Dosis:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo tid: 2 Tabletten Placebo • Konstante Dosis der SSA-Therapie entsprechend der Behandlung in Screeningphase
<u>Darreichung und Darreichungsform:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Weiße, blind geprägte ovale Filmtabletten mit 250 mg Telotristatethyl, orale Einnahme • Darreichung SSA-Therapie entsprechend der Darreichung in Screeningphase 	<u>Darreichung und Darreichungsform:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Weiße, blind geprägte ovale Filmtabletten ohne Wirkstoff (Placebo), orale Einnahme • Darreichung SSA-Therapie entsprechend der Darreichung in Screeningphase
<u>Dosisanpassungen:</u> Während der Behandlungsphase waren keine Dosisanpassungen von Telotristatethyl erlaubt. In der Extensionsphase konnte Telotristatethyl von 500 mg tid bei Vorliegen von Unverträglichkeiten herunterdosiert werden. Dosisanpassungen für die SSA-Therapie waren während der Behandlungsphase nicht erlaubt.	<u>Dosisanpassungen:</u> Dosisanpassungen für die SSA-Therapie waren während der Behandlungsphase nicht erlaubt.
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> Gezielte Krebstherapie	
<u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> Jedwede Begleitmedikation sollte im Fallberichtsbogen festgehalten werden. Falls Begleitmedikation erforderlich ist, sollte die Dosis in der Screening- und Behandlungsphase konstant sein. Eine zusätzliche Behandlung oder Dosisveränderung oder Darreichungsform ist nicht erlaubt, außer die Sicherheit des Patienten wäre gefährdet.	

Abkürzungen: tid: 3-maltäglich, SSA: Somatostatin-Analagon.

Aus der Fachinformation [10] geht hervor, dass Telotristatethyl mit der Dosis von 250 mg dreimal täglich (tid) anzuwenden ist. Aus diesem Grund sind für die bewertungsrelevanten Studien, TELESTAR und TELECAST, lediglich der Verumarm relevant, in dem Telotristatethyl mit der Dosis 250 mg tid verabreicht wurde. Darüber hinaus bezieht sich die Nutzenbewertung lediglich auf die Behandlungsphase der beiden bewertungsrelevanten Studien und berücksichtigt die Ergebnisse der Extensionsphase nicht. Telotristatethyl wurde in beiden Studien in der Extensionsphase an alle Patienten mit der Dosis 500 mg tid verabreicht, was nicht der zugelassenen Dosis gemäß Fachinformation [10] entspricht.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestufte Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	TELESTAR		TELECAST	
		Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Stuhlfrequenz	Morbidität	•	•	•	_1)
Flush-Episoden		•	-	•	-
Abdominalschmerz		•	•	•	_1)
Zwingender Stuhldrang		•	•	•	_1)
Übelkeit		•	•	•	_1)
Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms		•	•	•	_1)
Globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms		•	-	•	-
5-HIES (Urin)		•	-	•	-
Symptome mittels EORTC QLQ-C30		•	•	•	_1)
Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30		Lebensqualität	•	•	•
EORTC QLQ-GI.NET21	•		•	•	_1)
Todesfälle, UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE	Sicherheit	•	•	•	•
UE von besonderem Interesse		•	•	•	•

• Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

○ Tumoransprechen Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

¹⁾ Endpunkt wird als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt, da die Studienpopulation (vgl. Ein- und Ausschlusskriterien) keine Rückschlüsse auf Wirksamkeit und Lebensqualität im Anwendungsgebiet Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö zulässt (siehe Abschnitt 2.2).

Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Der Einschätzung des pU, dass die Endpunkte Flush-Episoden, globale Einschätzung zur Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms und 5-HIES (5-Hydroxyindolessigsäure) im Urin patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet seien, konnte nicht gefolgt werden:

- Das Anwendungsgebiet bezieht sich auf Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö. Die Endpunkte Flush-Episoden oder Symptome des Karzinoid-Syndroms könnten patientenrelevant sein, wenn sich das Anwendungsgebiet auf die Therapie des Karzinoid-Syndroms bezöge. In Bezug zur Therapie der Diarrhö besitzen die Endpunkte jedoch keine Patientenrelevanz.
- 5-HIES, welches als Abbauprodukt des Serotonins im Urin gemessen wurde, ist ein Metabolit und kein etablierter Biomarker oder etabliertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte. Aus diesem Grund wird 5-HIES in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Abdominalschmerz ist zwar nicht zwangsläufig auf eine Diarrhö zurückzuführen, kann allerdings eine der Begleitbeschwerden darstellen. Aus diesem Grund wird Abdominalschmerz im vorliegenden Anwendungsgebiet als bewertungsrelevant angesehen.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

In beiden Studien, TELESTAR und TELECAST, wurden Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Studienarme Placebo, Telotristatethyl 250 mg tid und Telotristatethyl 500 mg tid mittels Interactive Web Response System (IWRS) randomisiert zugeordnet. Die Randomisierung war stratifiziert nach 5-HIES-Werten (\leq ULN, $>$ ULN, unbekannt) und die Zuteilung erfolgte in beiden Studien verdeckt. Zudem waren sowohl Patienten als auch Behandler verblindet.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303) auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
TELESTAR	Ja ¹⁾	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Niedrig
TELECAST	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und Durchführung der Randomisierung wird als adäquat eingeschätzt. Jedoch wurde ein Patient zweimal randomisiert, nachdem dieser Patient aufgrund von Blutergüssen vor Einnahme der ersten Dosis von der Therapie mit der Studienmedikation ausgeschlossen wurde.

²⁾ Diskrepanzen im Patientenfluss zwischen den Darstellungen in Studienbericht und Modul 4 des Herstellerdossiers bzw. der Publikation von Kulke et al. [12] zur Studie TELESTAR (siehe Tabelle 10 und Abbildung 2).

Das Verzerrungspotential wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Allerdings lagen für die Studie TELESTAR zwei erwähnenswerte Punkte vor, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten.

Im zweiten Amendment des Studienprotokolls der Studie TELESTAR wurde festgelegt, dass bei Ausschluss eines Patienten während der Screeningphase, dieser Patient erneut für die Studie gescreent werden konnte. Dieses Vorgehen ist auf das Verlassen der Studie während der

Screeningphase beschränkt. In der Studie TELESTAR wurde ein Patient nach Randomisierung, also nach Beendigung der Screeningphase, von der Studie ausgeschlossen und daraufhin erneut gescreent und randomisiert. Dieses Vorgehen wird als Verletzung des Studienprotokolls angesehen. Zudem führt es dazu, dass eine methodisch adäquate Festlegung der ITT-Population nicht möglich ist (weitere Ausführungen hierzu Abschnitt 3.2).

Als weitere Einschränkung sind die Diskrepanzen im Patientenfluss zwischen Studienbericht und Modul 4 des Herstellerdossiers und der Publikation zur Studie TELESTAR zu nennen. Hier traten Unterschiede in der Anzahl der Patienten auf, die die Behandlungsphase abbrachen sowie in der Anzahl der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) bzw. Tod die Studienmedikation der Studie TELESTAR abbrachen (siehe Tabelle 10 und Abbildung 2).

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
Stuhlfrequenz	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Abdominalschmerz	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Zwingender Stuhl drang	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Übelkeit	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Symptome mittels EORTC QLQ-C30	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Lebensqualität					
Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
EORTC QLQ-GI.NET21	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Sicherheit					
UE	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
UE von besonderem Interesse: „Depressive Störung“ TELESTAR	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ²⁾	Hoch
UE von besonderem Interesse: „Depressive Störung“ TELECAST	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ ITT-Population nicht methodisch adäquat bestimmbar, da 1 Patient 2-mal randomisiert wurde (s. Tabelle 5 und Abschnitt 3.2).

²⁾ Im 3. Amendment des Studienprotokolls wurde festgelegt, dass zu Baseline und zu jeder weiteren Studienvsiste das Vorliegen einer depressiven Störung erfragt werden soll; zu diesem Zeitpunkt hatte die Studie bereits begonnen.

Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschte/s Ereignis/s/e.

Das Verzerrungspotential wird für alle bewertungsrelevanten Endpunkte der Studien TELESTAR und TELECAST als niedrig eingeschätzt. Davon ausgenommen sind die UE von besonderem Interesse der Studie TELECAST, insbesondere das Auftreten von depressiven Störungen, welche ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Im dritten Amendement des Studienprotokolls wurde festgelegt, dass das Vorliegen von depressiven Störungen zu Baseline erfragt werden sollte; zu diesem Zeitpunkt hatte die Studie bereits begonnen. Es ist unklar, wie viele Patienten die Baselineuntersuchung bzw. weitere Studienvisiten zum Zeitpunkt der Protokolländerung bereits durchlaufen hatten. Eine verlässliche Aussage zum UE „Depressive Störungen“ ist aufgrund der fehlenden Information wahrscheinlich nur für eine Teilpopulation möglich.

Zudem lässt sich die ITT-Population methodisch nicht adäquat bestimmen, da ein Patient zweimal randomisiert wurde; weitere Ausführungen hierzu in Abschnitt 3.2.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 9.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Stuhlfrequenz
Operationalisierung	<p>Patienten berichteten die Anzahl der Stuhlgänge in einem elektronischen Patiententagebuch. Die Frage lautete: „Wie viele Stuhlgänge hatten Sie in den vergangenen 24 Stunden?“.</p> <p>Das Patiententagebuch wurde während der Screening-, Behandlungs- und Extensionsphase von den Patienten geführt. Es enthielt eine Erinnerungsfunktion, die die Patienten täglich aufforderte, die entsprechenden Angaben einzutragen.</p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie wurde gemäß Studienprotokoll die Veränderung der mittleren Anzahl der Stuhlgänge pro Tag zwischen Baseline und Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase definiert. Die Berechnung erfolgte aus der Gesamtsumme der Differenzen zwischen der Anzahl der täglichen Stuhlgänge während der doppelblinden Studienphase und des Baselinewertes geteilt durch die Anzahl der Tage mit einem Tagebucheintrag während der Behandlungsphase.</p> <p>Daneben werden sechs weitere auf der Erhebung der Stuhlfrequenz basierende explorative Endpunkte vom pU dargestellt (vgl. Tabelle 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil dauerhafter Responder: Responder definiert als Patient mit $\geq 30\%$ Reduktion der Stuhlgänge/Tag für $\geq 50\%$ der doppelblinden Studienphase. Als Bezugsgröße für die Reduktion der Stuhlgänge wurde der Baselinewert herangezogen. Die Anzahl Responder wurde in Relation zur Anzahl der untersuchten Patienten gesetzt, um den Anteil der Responder zu berechnen. • Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche während der Behandlungsphase. Die mittlere Stuhlfrequenz wurde für jede Studienwoche berechnet als die Anzahl an Stuhlgängen je Studienwoche dividiert durch die Anzahl der Tage, für die ein Eintrag in der betreffenden Woche vorliegt. • Anteil Tage mit $\geq 30\%$ Reduktion in der Anzahl der Stuhlgänge im Vergleich zum individuellen mittleren Baselinewert.

Endpunktkategorie Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil Tage mit einer Reduktion um $\geq 1,5$ Stuhlgängen im Vergleich zum individuellen mittleren Baselinewert betrachtet für jede Studienwoche während der Behandlungsphase. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 30\%$ in der Anzahl von Stuhlgängen, definiert als Zeit bis zum ersten Tag von 2 aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mind. 30 % über dem individuellen mittleren Baselinewert. Patienten, die keine Verschlechterung um mind. 30 % der Stuhlfrequenz über die Dauer von 2 aufeinanderfolgenden Wochen zeigen, werden zum letztmöglichen Zeitpunkt zensiert, zu dem dieser Endpunkt bestimmt werden konnte. • Zeit bis zur ersten anhaltenden Verbesserung um $\geq 30\%$ der Stuhlfrequenz definiert als Zeit bis zum ersten Tag von 2 aufeinanderfolgenden Wochen mit einer mittleren Stuhlfrequenz von mind. 30 % unter dem individuellen mittleren Baselinewert. Patienten, die keine Verbesserung um mind. 30 % der Stuhlfrequenz über die Dauer von 2 aufeinanderfolgenden Wochen zeigen, werden zum letztmöglichen Zeitpunkt zensiert, zu dem dieser Endpunkt bestimmt werden konnte. <p>Als Baselinewert wird die mittlere Anzahl Stuhlgänge/Tag während der Screeningphase definiert. Es wurden nur Patienten in die Behandlungsphase eingeschlossen, die mind. 75 % der Angaben während der Screeningphase im elektronischen Tagebuch getätigt hatten. Baselinewerte wurden nur berechnet, wenn mind. 80 % der Einträge zur Screeningphase vorgenommen wurden.</p> <p>Fehlende Werte konnten imputiert werden [19]. Für Angaben, die wöchentlich ausgewertet werden, mussten mind. 80 % der Angaben vorliegen, um den Mittelwert der vorhandenen Daten heranzuziehen. Wenn mehr als 20 % der Daten für eine Woche fehlten, wurde der Wert der entsprechenden Woche als fehlend erachtet.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Eine nähere Beschreibung des elektronischen Patiententagebuchs lag nicht vor. Es ist unklar, ob eine vorherige Schulung oder Anleitung zum Ausfüllen des Patiententagebuchs durchgeführt oder angeboten wurde, Erinnerungen zur gleichen Tageszeit stattfanden und ob Einträge für versäumte Tage nachgeholt werden konnten.</p> <p>Validität</p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Stuhlfrequenz wird als valide zur Darstellung der Morbidität der Diarrhö eingeschätzt.</p> <p>Der pU legt verschiedenste Responderanalysen vor. Jedoch sind die Herleitung der Responsekriterien, eine Veränderung von mindestens 30 % der Stuhlfrequenz bzw. mind. 1,5 Stuhlgänge pro Tag, nicht näher begründet und stellen keine validierten MID (minimal important difference) dar. Vor diesem Hintergrund wird auf die Darstellung der Responderanalysen verzichtet. Die Ergebnisse zur Veränderung der Stuhlfrequenz während der Behandlungsphase werden dargestellt.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung der Stuhlfrequenz“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>
Endpunkt	Abdominalschmerz
Operationalisierung	<p>Patienten berichteten täglich das Ausmaß des Abdominalschmerzes auf einer 11-Punkte-NRS in einem elektronischen Patiententagebuch. Die Frage lautete: „Schätzen Sie die schwersten/stärksten abdominalen Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden auf einer Skala von „0“ (kein Schmerz) bis „10“ (stärkster jemals erlebter Schmerz) ein.“</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Das Patiententagebuch wurde während der Screening-, Behandlungs- und Extensionsphase von den Patienten geführt. Es enthielt eine Erinnerungsfunktion, die die Patienten täglich aufforderte, die entsprechenden Angaben einzutragen.</p> <p>Der pU legte die Veränderung der abdominellen Schmerzen gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase im Vergleich zu Baseline als sekundären Endpunkt fest. Die Berechnung erfolgt analog der der Berechnung der Veränderung des primären Endpunkts.</p> <p>Darüber hinaus war die Veränderung der abdominellen Schmerzen gemittelt über die jeweilige Studienwoche im Vergleich zu Baseline als explorativer Endpunkt definiert.</p> <p>Als Baselinewert wird der Mittelwert des Ausmaßes der abdominellen Schmerzen während der Screeningphase definiert. Es wurden nur Patienten in die Behandlungsphase eingeschlossen, die mind. 75 % der Angaben während der Screeningphase im elektronischen Tagebuch gemacht hatten. Baselinewerte wurden nur berechnet, wenn mind. 80 % der Einträge zur Screeningphase vorgenommen wurden.</p> <p>Fehlende Werte konnten imputiert werden [19]. Für Angaben, die wöchentlich ausgewertet werden, mussten mind. 80 % der Angaben vorliegen, um den Mittelwert der vorhandenen Daten heranzuziehen. Wenn mehr als 20 % der Daten für eine Woche fehlten, dann wurde der Wert der entsprechenden Woche als fehlend erachtet.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Eine nähere Beschreibung des elektronischen Patiententagebuchs lag nicht vor. Es ist unklar, ob eine vorherige Schulung oder Anleitung zum Ausfüllen des Patiententagebuchs durchgeführt oder angeboten wurde, Erinnerungen zur gleichen Tageszeit stattfanden und ob Einträge für versäumte Tage nachgeholt werden konnten.</p> <p>Validität</p> <p>Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. In einer narrativen Literaturübersicht mit ca. 220 Quellen wurden psychometrische Eigenschaften verschiedener Instrumente zur Erfassung der Schmerzintensität beschrieben und diskutiert [11]. Als ein Ergebnis geht hervor, dass die NRS ein etabliertes Instrument zur Selbstbeurteilung der Schmerzintensität ist. Die Reliabilität, Validität und Sensitivität der 11-Punkte-NRS sind in vielfachen Studien und Populationen belegt. Untersuchungen zur klinischen Relevanz von Veränderungen wurden bei Menschen mit verschiedenen Krebserkrankungen durchgeführt. Als Ergebnis ist eine Veränderung von 2 Punkten auf der Skala von 0 bis 10 als MID definiert.</p> <p>Dennoch ist anzumerken, dass über den Endpunkt lediglich das Ausmaß / die Intensität des Schmerzes, aber nicht die Dauer oder Häufigkeit abgebildet werden. Dauer und Häufigkeit können ebenfalls patientenrelevante Dimensionen von Schmerz abbilden.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Abdominalschmerz“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>
Endpunkt	Zwingender Stuhldrang
Operationalisierung	<p>Patienten berichteten das Auftreten von zwingendem Stuhldrang in einem elektronischen Patiententagebuch. Die Frage lautete: „Haben Sie heute einen zwingenden Stuhldrang verspürt?“.</p> <p>Das Patiententagebuch wurde während der Screening-, Behandlungs- und Extensionsphase von den Patienten geführt. Es enthielt eine Erinnerungsfunktion, die die Patienten täglich aufforderte, die entsprechenden Angaben einzutragen.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	Der Anteil der Tage, an denen zwingender Stuhldrang berichtet wurde, ist ein explorativer Endpunkt. Dazu wurde der Anteil der Tage berechnet, an denen die o. g. Frage mit "ja" beantwortet wurde – zum einen für jede Studienwoche während der Behandlungsphase und zum anderen über die gesamte Behandlungsphase.
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Eine nähere Beschreibung des elektronischen Patiententagebuchs lag nicht vor. Es ist unklar, ob eine vorherige Schulung oder Anleitung zum Ausfüllen des Patiententagebuchs durchgeführt oder angeboten wurde, Erinnerungen zur gleichen Tageszeit stattfanden und ob Einträge für versäumte Tage nachgeholt werden konnten. Zudem ist unklar, wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde.</p> <p>Validität Der Endpunkt wird als valide zur Darstellung der Morbidität der Diarrhö eingeschätzt. Allerdings bildet der Endpunkt lediglich eine Dimension, nämlich das Auftreten, aber nicht Häufigkeit oder Intensität des zwingenden Stuhldrangs ab.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt „Zwingender Stuhldrang“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>
Endpunkt	Übelkeit
Operationalisierung	<p>Patienten berichteten das Auftreten und Schwere der empfundenen Übelkeit in einem elektronischen Patiententagebuch. Die Frage lautete: „Welches Ausmaß / Welche Schwere an Übelkeit haben Sie heute empfunden?“. Zur Beantwortung der Frage standen vier Antwortkategorien zur Verfügung: 0 = keine Übelkeit, 1 = milde Übelkeit, 2 = moderate Übelkeit, 3 = schwere Übelkeit. Das Patiententagebuch wurde während der Screening-, Behandlungs- und Extensionsphase von den Patienten geführt. Es enthielt eine Erinnerungsfunktion, die die Patienten täglich aufgeförderte, die entsprechenden Angaben einzutragen. Der Anteil der Tage, an denen Übelkeit empfunden wurde, ist ein explorativer Endpunkt. Dazu wurde der Anteil der Tage berechnet, an denen die o. g. Frage mit den Antwortkategorien 1 bis 3 (milde bis schwere Übelkeit) beantwortet wurde – zum einen für jede Studienwoche während der Behandlungsphase und zum anderen über die gesamte Behandlungsphase, Außerdem wurde die Veränderung der Schwere von Übelkeit zwischen Baseline und gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte bzw. zu jeder Studienwoche untersucht. Dazu wurden zum einen die Mittelwerte über die Schwere der Übelkeit über die jeweiligen Studienwochen berechnet. Zum anderen wurde über die Behandlungsphase der Mittelwert aller Differenzen zwischen der berichteten Schwere der Übelkeit und dem Baselinewert gebildet. Als Baseline war die mittlere berichtete Übelkeit während der Screeningphase definiert. Fehlende Werte konnten imputiert werden [19]. Für Angaben, die wöchentlich ausgewertet werden, mussten mind. 80 % der Angaben vorliegen, um den Mittelwert der vorhandenen Daten heranzuziehen. Wenn mehr als 20 % der Daten für eine Woche fehlten, dann wurde der Wert der entsprechenden Woche als fehlend erachtet.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Eine nähere Beschreibung des elektronischen Patiententagebuchs lag nicht vor. Es ist unklar, ob eine vorherige Schulung oder Anleitung zum Ausfüllen des Patiententagebuchs durchgeführt oder angeboten wurde, Erinnerungen zur gleichen Tageszeit stattfanden und ob Einträge für versäumte Tage nachgeholt werden konnten.</p> <p>Validität Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. Dieser Endpunkt bildet die Schwere der Übelkeit, aber nicht die Häufigkeit von Übelkeitsepisoden innerhalb eines Erhebungstages ab.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt „Übelkeit“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>
Endpunkt	Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms
Operationalisierung	<p>Patienten berichteten die Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in einem elektronischen Patiententagebuch. Die Frage lautete: „Verspürten Sie in den vergangenen 7 Tagen eine angemessene Linderung der Darmbeschwerden, wie Diarrhö, zwingender Stuhldrang oder abdominale Scherzen?“. Diese Frage konnte mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Das Patiententagebuch wurde während der Screening-, Behandlungs- und Extensionsphase von den Patienten geführt. Der Endpunkt wird als Anteil der Wochen mit einer angemessenen Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms definiert. Dies wurde für jeden Patienten berechnet als Anzahl der Wochen, in denen der Patient eine angemessene Linderung berichtete, geteilt durch die Anzahl der Wochen während der doppelblinden Studienphase. Zudem wird der Anteil Patienten, die eine angemessene Linderung der Karzinoid-Syndrom-assoziierten gastrointestinalen Symptome berichten, für jede Studienwoche berechnet.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Eine nähere Beschreibung des elektronischen Patiententagebuchs lag nicht vor. Es ist unklar, ob eine vorherige Schulung oder Anleitung zum Ausfüllen des Patiententagebuchs durchgeführt oder angeboten wurde und ob Einträge für versäumte Tage nachgeholt werden konnten. Darüber hinaus ist unklar, wann die Patienten durch das elektronische Tagebuch erinnert wurden, Einträge vorzunehmen. Der Umgang mit fehlenden Werten in der statistischen Analyse ist nicht dargelegt.</p> <p>Validität Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. Allerdings spiegelt der Endpunkt lediglich eine Richtung der Veränderung wider, nämlich die Verbesserung der gastrointestinalen Symptome. Eine Verschlechterung wird nicht erfasst. Zudem liegt eine Überschneidung zu patientenrelevanten Endpunkten, wie abdominaler Schmerz oder zwingender Stuhldrang, vor, die auf täglicher Basis vom Patienten berichtet wurden. Für die Bewertung des Endpunkts und die Entscheidung, diesen in die Nutzenbewertung aufzunehmen, ist hier jedoch ausschlaggebend, dass der Patient für sich wertet, ob die Verbesserung der gastrointestinalen Symptomatik angemessen ist, also eine klinische Relevanz besitzt.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Diese Wertung unterscheidet sich von der Abfrage der Intensität der der abdominalen Schmerzen auf der NRS oder dem Auftreten eines zwingenden Stuhldrangs.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>
Endpunkt	EORTC QLQ-C30
Operationalisierung	<p>Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in 5 Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperfunktionalität (5 Items), • Rollenfunktionalität (2 Items), • emotionale Funktionalität (4 Items), • kognitive Funktionalität (2 Items), • soziale Funktionalität (2 Items); <p>in 3 Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (3 Items), • Schmerz (2 Items), • Übelkeit und Erbrechen (2 Items); <p>und 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität. Zusätzlich können noch einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö und zu finanziellen Beeinträchtigungen separat betrachtet werden.</p> <p>Die 3 Symptomskalen und die einzelnen Items werden zur Erfassung von Symptomen herangezogen.</p> <p>Die Fragen werden auf 4-bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen werden auf eine Skala von 0–100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität; höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik. Der Erinnerungszeitraum ist die vergangene Woche.</p> <p>Der Fragebogen wurde papierbasiert an Tag 1 der Behandlungsphase vor Gabe der ersten Dosis Telotristatethyl bzw. Placebo und zur Mitte (Woche 6) und am Ende (Woche 12) der Behandlungsphase angewendet.</p> <p>Als Endpunkt wurde die Veränderung der Scores gemittelt über die Behandlungsphase sowie zu Woche 6 und 12 im Vergleich zu Tag 1 der Behandlungsphase definiert. Traten für mehr als die Hälfte der Items einer Skala fehlende Werte auf, so wurde die Skala als fehlend bewertet. Andernfalls wurden fehlende Werte außer Acht gelassen und in die Berechnung des Scores nicht einbezogen.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatienten. Angaben zu klinisch relevanten intraindividuellen Veränderungen des EORTC QLQ-C30 variieren für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand zwischen 8 Punkten für Verbesserung und 12 Punkten für Verschlechterung bei Personen mit Multiplem Myelom [13]. Bei Patienten mit Mamma- oder Lungenkarzinom werden intraindividuelle Veränderungen auf den Skalen allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion im Bereich von 5–10 Punkten als klinisch relevant bezeichnet [24]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der Skala allgemeiner Gesundheitszustand um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dieser Schwellenwert auch für andere Skalen des Instruments herangezogen. Es gilt zu beachten, dass die Übertragbarkeit von Relevanzschwellen auf andere Skalen eines Instruments generell nicht angenommen werden kann. Angaben, wann Unterschiede zwischen Gruppen klinische Relevanz erreichen (MID), liegen nicht vor.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	EORTC QLQ-C30
Operationalisierung	<p>Zu Erfassung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperfunktionalität (5 Items), • Rollenfunktionalität (2 Items), • emotionale Funktionalität (4 Items), • kognitive Funktionalität (2 Items), • soziale Funktionalität (2 Items), <p>und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität herangezogen. Ausführungen zur Operationalisierung siehe Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ in Tabelle 7.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Ausführungen zur Validität siehe Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ in Tabelle 7.</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>
Endpunkt	EORTC QLQ-GI.NET21
Operationalisierung	<p>Der EORTC QLQ-GI.NET21 wurde als krankheitsspezifisches Instrument in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Das Modul GI.NET21 des QLQ ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit NET. Er besteht aus 21 Fragen: je ein Item in Bezug auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muskel- und/ oder Knochenschmerzen, • Körperbild, • Information, • Sexualfunktion, <p>und 17 Items in 5 Skalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • endokrine Symptome (3 Items), • gastrointestinale Symptome (5 Items), • behandlungsbedingte Symptome (3 Items), • soziale Funktion (3 Items), • krankheitsbedingte Sorgen (3i Items). <p>Das Antwortformat des Fragebogens ist eine 4-Punkte-Likert-Skala. Um zwischen fehlenden Elementen und nicht relevanten Fragen zu unterscheiden, haben vier Fragen eine "Nicht zutreffend"-Option.</p> <p>Der Bezugszeitraum beträgt für 20 Fragen eine Woche. Der Zeitrahmen für eine Frage zur Änderung der sexuellen Aktivität beträgt vier Wochen. Für die Auswertung werden Domänenwerte von 0 bis 100 berechnet, wobei höhere Werte stärkere Symptome darstellen [3].</p> <p>Der Fragebogen wurde papierbasiert an Tag 1 der Behandlungsphase vor Gabe der ersten Dosis Telotristatethyl bzw. Placebo und zur Mitte (Woche 6) und am Ende (Woche 12) der Behandlungsphase angewendet.</p> <p>Als Endpunkt wurde die Veränderung der Scores gemittelt über die Behandlungsphase sowie zu Woche 6 und 12 im Vergleich zu Tag 1 der Behandlungsphase definiert. Traten für mehr als die Hälfte der Items einer Skala fehlende Werte auf, so wurde die Skala als fehlend bewertet. Andernfalls wurden fehlende Werte außer Acht gelassen und in die Berechnung des Scores nicht einbezogen.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Zu Beginn der Fragebogenentwicklung wurden zunächst mittels einer systematischen Literaturrecherche relevante Aspekte bezüglich karzinoider und neuroendokriner Tumoren für Patienten und Beschäftigte des Gesundheitswesens identifiziert. In anschließenden Interviews bewerteten 8 Ärzte, 7 Krankenpflegende und 35 NET-Patienten diese nach ihrer Relevanz. Die zunächst 41 Fragen umfassende Version wurde somit auf 21 Fragen reduziert.</p> <p>Die Validität des Fragebogens wurde anhand von 88 Patienten mit SSA- oder Interferontherapie und 165 Patienten, die andere Therapieformen erhielten, untersucht. Dazu füllten alle Patienten den QLQ-C30 (Version 3.0) und den QLQ-GI.NET21 zu drei Zeitpunkten aus: Baseline, nach 3 und nach 6 Monaten. Insgesamt gingen 660 ausgefüllte</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Fragebögen in die Analyse ein. Die Test-Retest-Reliabilität wurde bei 48 klinisch stabilen Patienten 2 Wochen nach der 6-monatigen Bewertung beurteilt.</p> <p>Die Konstruktion der Skalen wurden mittels multidimensionaler Skalierung bestätigt. Lediglich ein Item (Gewichtszunahme, WG) zeigte mit einem Cronbachs alpha von 0,29 unzureichende Korrelationen in der TR-Skala und wurde daraufhin separat analysiert. Die interne Konsistenz der Skalen des QLQ-GI.NET21 wurde insgesamt und nach jedem Zeitpunkt getrennt berechnet. Cronbachs-alpha-Korrelationen lagen für QLQ-GI.NET21 zwischen 0,49 und 0,93 für die Einzeldomänen und den Summenwert im niedrigen bis exzellenten Bereich, wobei sich die Werte nach 6 Monaten auf > 0,7 stabilisierten. Das Ausmaß der Übereinstimmung von wiederholten Messungen lag mit ICC > 0,8 für alle Items im guten bis sehr guten Bereich.</p> <p>Korrelationen zwischen QLQ-GI.NET21 und QLQ-C30 wurden mittels Pearsons Korrelationskoeffizient untersucht und lagen mit > 0,4 über dem dafür festgelegten Schwellenwert, um eine ausreichende Konstruktvalidität zu zeigen. Zur Untersuchung der Änderungssensitivität wurden Veränderungen für jede Skala und jedes Symptom im Laufe der Zeit bewertet. Der mittlere Unterschied der QLQ-GI.NET21-Skalen war über die Zeit statistisch signifikant für „endokrine Symptome“, „gastrointestinale Symptome“, „soziale Funktion“, „krankheitsbedingte Sorgen“ und „Körperbild“.</p> <p>Die Fähigkeit des QLQ-GI.NET21, Unterschiede zwischen Gruppen zu einem bestimmten Zeitpunkt zu beurteilen, wurde unter Verwendung von Karnofsky-Leistungsstatus-Scores untersucht; es zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Karnofsky-Gruppen, jedoch war das Ergebnis für WG nicht statistisch signifikant.</p> <p>Untersuchungen zu Schwellen für die klinische Relevanz der Veränderungen (MID) liegen bisher nicht vor.</p> <p>Der Fragebogen wurde in 7 europäische Sprachen übersetzt. Die Übersetzungen wurden an 10 bis 15 Patienten in jeder Sprachgruppe pilotiert, um vor dem Finalisieren des Fragebogens nach Übersetzungsproblemen zu suchen.</p> <p>Der EORTC QLQ-GI.NET21 wird als valides Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit NET eingeschätzt.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „EORTC QLQ-GI.NET21“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das mit der Einnahme eines Arzneimittels verbunden ist, unabhängig davon, ob es als mit dem Arzneimittel zusammenhängend angesehen wird oder nicht. In diese Definition sind Verschlimmerungen bereits bestehender medizinischer Zustände, das Wiederauftreten zuvor asymptomatischer Erkrankungen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Wechselwirkungen mit Medikamenten und die signifikante Verschlechterung der untersuchten Krankheit, die nicht an anderer Stelle im elektronischen Prüfbogen verzeichnet ist, eingeschlossen.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Die Dokumentation von UE fand ab dem Tag der ersten Dosisverabreichung und bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation statt. Sie wurden als SOC und PT mittels MedDRA (Version 15.1) kodiert.</p> <p>Der Prüfarzt beurteilte UE nach der stärksten Ausprägung nach den folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mild: des Ereignisses bewusst, aber gut verträglich; • moderat: unangenehm, genug, um übliche Aktivitäten zu beeinflussen; • schwer: zur Invalidität führend. <p>Sofern ein Patient ein UE mehrfach erlebt, wird der höchste Schweregrad (schwer, moderat, mild) dargestellt. Wenn der Schweregrad eines UE fehlt, wurde dies als „schwer“ ausgewertet.</p> <p><i>Lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse</i> UE oder Ereignisse, die als solche verdächtig werden, werden als lebensbedrohlich eingestuft, wenn nach Ansicht des Prüfarzts oder Studiensponsors der Patient durch sein Auftreten einem unmittelbaren Todesrisiko ausgesetzt ist. UE, die in einer schweren Form einen tödlichen Verlauf hätten nehmen können, sind nicht eingeschlossen.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> Als SUE wurden alle Ereignisse definiert, die zum Tode führten, als lebensbedrohlich einzustufen waren, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser nach sich zogen, zu einer dauerhaften oder erheblichen Beeinträchtigung der Handlungsunfähigkeit führten, kongenitale Anomalien oder Geburtsfehler erzeugten oder aus anderen Gründen medizinisch signifikant (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich) waren.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> Gemäß Studienprotokoll wurden als UE von besonderem Interesse depressive Störungen, also jede klinisch signifikante Stimmungsänderung wie z. B. Depression erhoben. Dazu wurden Patienten zu Baseline und jedem darauffolgenden Studienbesuch auf Anzeichen einer Depression untersucht. Laut Studienbericht wurden zusätzlich „Abweichungen von Leberenzymwerten“ und das Auftreten von „gastrointestinalen Symptomen“ erhoben.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Der Endpunkt wird als valide einschätzt.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Telotristatethyl eingeschlossen.</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Die pivotale Studie TELESTAR (LX1606.301) ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multi-zentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welche unter SSA-Therapie unzureichend kontrolliert sind. Es handelt sich um eine Überlegenheitsstudie mit dem primären Endpunkt „Veränderung der Anzahl Stuhlgänge pro Tag zwischen Baseline und nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase“.

Die supportive Studie TELECAST (LX1606.303) ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multi-zentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Telotristatethyl bei Patienten mit gut differenziertem NET und symptomatischem Karzinoid-Syndrom. SSA-Therapie, therapierefraktäres Karzinoid-Syndrom als auch Diarrhö stellten keine Einschlusskriterien dar. Die Studie TELECAST ist ebenfalls eine Überlegenheitsstudie.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung der Studie TELESTAR basiert auf Annahmen zum primären Endpunkt. Dieser Endpunkt wird laut SAP in der dreiarmligen Studie zweimal getestet – Placebo vs. Telotristatethyl 250 mg tid und Placebo vs. Telotristatethyl 500 mg tid –, sodass der Fehler 1. Art je Test auf 2,5 % herabgesetzt wurde. Zusätzlich wurden folgende Annahmen zur Berechnung der Fallzahl herangezogen:

- Minimale Differenz von 1,5 Stuhlgängen/Tag zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase,
- Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz von 1,0 Stuhlgängen/Tag,
- Effektstärke unter H_1 entspricht 0,856,
- Zweiseitiger Test mit einer Power von 96 %,
- 1:1:1 Randomisierung.

Vor diesem Hintergrund wird die Stichprobengröße auf 22 Patienten pro Studienarm geschätzt. Berücksichtigt man zusätzlich eine Abbruchquote von 20 % über alle Studienarme während der Behandlungsphase, so wurde eine Fallzahl von 35 Patienten pro Studienarm angestrebt.

Die Fallzahlplanung der Studie TELECAST basiert ebenfalls auf Annahmen zur Veränderung im primären Endpunkt – 5-HIES im Urin. Es wurde von einem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 40 % mit einer SD von 35 % ausgegangen. Auf Anpassung der Irrtumswahrscheinlichkeit durch multiples Testen wurde verzichtet. Die berechnete Fallzahl belief sich auf 20 Patienten je Studienarm.

Analysepopulationen

Intention-to-Treat (ITT) der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten:

- Placebo: n=45,
- Telotristatethyl 250 mg tid: n=45.

Per-Protocol (PP) der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Die PP-Population umfasst all jene Patienten der ITT-Population, die die Studienmedikation erhalten haben und keine bedeutenden Protokollverletzungen aufweisen, die die Interpretation der Wirksamkeitsdaten beeinflussen würde:

- Placebo: n=39,
- Telotristatethyl 250 mg tid: n=42.

Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Die Sicherheitspopulation umfasst alle Patienten, die jemals die Studienmedikation in beliebiger Dosis eingenommen haben:

- Placebo: n=45,
- Telotristatethyl 250 mg tid: n=45.

Sicherheitspopulation der Studie TELECAST (LX1606.303)

Die Sicherheitspopulation umfasst alle Patienten, die jemals die Studienmedikation in beliebiger Dosis eingenommen haben:

- Placebo: n=26,
- Telotristatethyl 250 mg tid: n=25.

Statistische Modelle

Teststrategie der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Die Untersuchung aller primären und sekundären Endpunkte werden in der ITT-Population vorgenommen. Die statistischen Untersuchungen erfolgten für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte zweistufig, um die Fehler 1. Art auf einem Niveau von 5 % zu halten.

Im 1. Schritt wurde der primäre Endpunkt Bonferroni-korrigiert auf einem Signifikanzniveau von 2,5 % getestet. Dies erfolgte aufgrund des dreiarmligen Studiendesigns und der daraus folgenden zwei Vergleiche für den primären Endpunkt. Zeigte sich für einen der zwei Vergleiche – Placebo vs. Telotristatethyl 250 mg tid oder Placebo vs. Telotristatethyl 500 mg tid – ein statistisch signifikantes Ergebnis, wurden im 2. Schritt die sekundären Endpunkte getestet.

Im 2. Schritt wurden die sekundären Endpunkte hierarchisch in der unten dargestellten Reihenfolge mit einem Signifikanzniveau von 2,5 % getestet:

- Veränderung 5-HIES (Urin) zwischen Baseline und Woche 12.
- Veränderung der Anzahl der täglichen Flush-Episoden gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte im Vergleich zu Baseline.
- Veränderung Abdominalschmerz gemittelt über alle Erhebungszeitpunkte im Vergleich zu Baseline.

Sobald für einen der Telotristatethyl-vs.-Placebo-Vergleiche das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, wurde der nachfolgende Endpunkt für diesen Vergleich nicht mehr untersucht. Tests im Vergleich zur anderen Dosis Telotristatethyl konnten hingegen fortgesetzt werden.

Explorative Endpunkte werden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 % getestet. Die entsprechenden p-Werte und Konfidenzintervalle (KI) werden rein deskriptiv betrachtet.

Primärer Endpunkt – Veränderung der mittleren täglichen Stuhlfrequenz – in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Die primäre Analyse umfasst den Wilcoxon-Rangsummen-Test stratifiziert nach 5-HIES-Level zum Zeitpunkt der Randomisierung. Zusätzlich wird der Hodges-Lehmann-Schätzer, als Schätzwert für die Differenz der Mediane mit einem 97,5%-KI angegeben. Folgende Testhypothesen wurden a priori formuliert:

$H_0: \Delta 250 = 0$

$H_1: \Delta 250 \neq 0$

Wobei $\Delta 250$ der Differenz der medianen Veränderung der Interventionsgruppe unter 250 mg tid Telotristatethyl und der Placebogruppe darstellt.

Ergänzende Analysen zur Untersuchung möglicher anderer Einflussfaktoren wurden mittels generalisierter linearer Modelle basierend auf der negativen Binomialverteilung durchgeführt. Behandlungsgruppe, 5-HIES-Level zu Baseline und die mittlere Anzahl an Stuhlgängen pro Tag während der Screeningphase wurden als feste Effekte im Modell aufgenommen. Die Anzahl der täglichen Stuhlgänge stellte die abhängige Variable dar. Welche Variablen als mögliche Einflussfaktoren zusätzlich im Modell aufgenommen werden konnten, wurde im SAP nicht spezifiziert. Anhand der generalisierten linearen Modelle wurden Risk Ratios (RR) mit korrespondierenden zweiseitigen 95%-KI abgeleitet.

Sekundärer Endpunkt – Veränderung Abdominalschmerz – in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Für diesen Endpunkt wird ebenfalls der nicht-parametrische Hodges-Lehmann-Schätzer, als Schätzwert für die Differenz der medianen Veränderung zwischen den Studienarmen mit einem 97,5%-KI, berechnet (siehe oben, primärer Endpunkt).

Andere patientenrelevante Endpunkte der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Statistische Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden analog zu den Analysen zum sekundären Endpunkt “abdomineller Schmerz” durchgeführt (siehe oben).

Der Endpunkt “Anteil Wochen an denen eine adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Karzinoid-Syndrom-Symptomatik berichtet wird” wurde mittels Hodges-Lehmann-Schätzer und 95%-KI analysiert. Ergänzend wurden generalisierte lineare Modelle angepasst, wie bereits für den primären Endpunkt beschrieben (siehe oben).

Statistische Analyse der Studie TELECAST (LX1606.303)

Es wurden keine spezifischen Analysen zu Sicherheit geplant. Die statistischen Analysen und Ergebnisse der verbleibenden Endpunkte sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Umgang mit fehlenden Werten

Die verfügbaren Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten wurden in Tabelle 7 sowie Tabelle 8 für die entsprechenden Endpunkte dargestellt.

Sensitivitätsanalysen

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt in der Studie TELESTAR (LX1606.301) durchgeführt:

- PP-Population.
- ITT-Population und Ersetzen fehlender Werte während der Behandlungsphase durch die Mittelwerte (MW) der gemessenen zur Verfügung stehenden Werte der Behandlungsgruppe.
- Betrachtung lediglich jener Patienten, die die komplette Behandlungsphase abgeschlossen haben.

- Zensierung zu dem Zeitpunkt, als erstmals Notfallmedikation eingesetzt wurde.
- MMRM (Mixed effect Model Repeat Measurement) -Modelle.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie TELECAST (LX1606.303) geplant.

Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt der Studie TELESTAR (LX1606.301) durchgeführt. Folgende Subgruppen wurden untersucht:

- Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich und weiblich)
- Baseline-5-HIES (≤ ULN, > ULN und unbekannt)
- Region (Nordamerika, Europa, restliche Welt)

Es wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit der Studie TELECAST (LX1606.303) geplant.

Amendements des SAP

Der initiale SAP der Studie TELESTAR (LX1606.301) wurde am 31. Mai 2013 angefertigt, der finale SAP ist auf den 18. Mai 2015 datiert. In der Zwischenzeit ist eine Reihe an Änderungen vorgenommen wurden und es wurden mindestens 5 Amendements erstellt. Aus den Unterlagen ist nicht ersichtlich, welche Änderungen wann und aus welchen Gründen vorgenommen wurden.

Der initiale SAP der Studie TELECAST wurde am 20. August 2014 angefertigt und der finale SAP ist auf den 25. August 2015 datiert. Es erfolgten mindestens 5 Änderungen des SAP, die jedoch einschließlich der Gründe der Änderungen nicht nachvollziehbar sind. Für die bewertungsrelevante Endpunktkategorie Sicherheit ergaben sich keine relevanten Änderungen.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Auf die beiden in der Nutzenbewertung dargestellten Arme der Studie TELESTAR – Placebo und Telotristatethyl 250 mg tid – wurden je 45 Patienten randomisiert zugeordnet (siehe Tabelle 10). Aus dem Studienbericht geht hervor, dass 7 Patienten im Placebo- und 3 Patienten im Verumarm die Behandlungsphase vorzeitig abgebrochen haben. Diese Angaben stehen in Widerspruch zu Angaben in Modul 4 des Herstellerdossiers (vgl. Abbildung 2) sowie der dazugehörigen Publikation von Kulke et al. (2017) [12].

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo <i>n (%)</i>	Telotristatethyl 250 mg tid <i>n (%)</i>
Randomisiert (ITT)	45 (100)	45 (100)
Behandlungsphase abgeschlossen	38 (84,4)	42 (93,3) ¹⁾
Abbruch Behandlungsphase	7 (15,6)	3 (6,7) ¹⁾
UE	6 (13,3) ¹⁾	2 (4,4)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1 (2,2)	0 ¹⁾
Tod	0 ¹⁾	0
Entscheidung des Studienarztes	0 ¹⁾	0
Andere Gründe	0	1 (2,2)
Sicherheitspopulation	45 (100)	45 (100)

¹⁾ Angaben aus dem Studienbericht der Studie TELESTAR sind widersprüchlich zum Flussdiagramm in Modul 4 des Herstellerdossiers (vgl. Abbildung 2) und zur Publikation von Kulke et al. [12].

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; tid: dreimal täglich; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

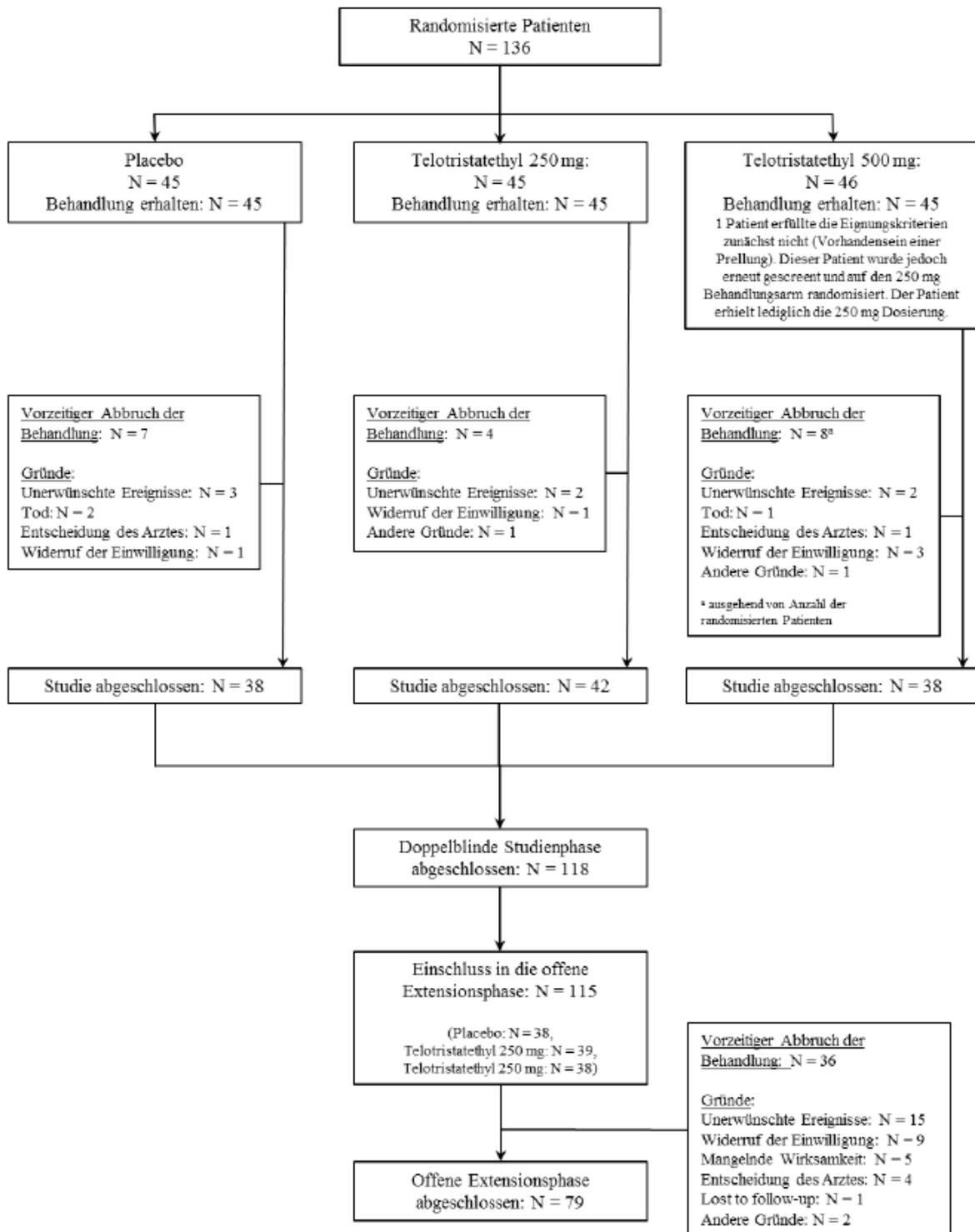


Abbildung 2: Patientenfluss zur Studie TELESTAR (LX1606.301) (Quelle: Modul 4 des Herstellerdossiers)

In der Studie TELECAST wurden 26 Patienten dem Placebo- und 25 Patienten dem Verumarm Telotristatethyl 250 mg tid zugeordnet, wovon 2 Patienten im Placebo- und 3 Patienten im Verumarm die Behandlung vorzeitig abbrachen (siehe Tabelle 11 und Abbildung 3).

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss der Studie TELECAST (LX1606.303)

TELECAST	Placebo <i>n (%)</i>	Telotristatethyl 250 mg tid <i>n (%)</i>
Randomisiert (ITT)	26 (100)	25 (100)
Behandlungsphase abgeschlossen	24 (92,3)	22 (88,0)
Abbruch Behandlungsphase	2 (7,7)	3 (12)
UE	1 (3,8)	2 (8,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	0	1 (4,0)
Tod	0	0
Entscheidung des Studienarztes	1 (3,8)	0
Sicherheitspopulation	26 (100)	25 (100)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; tid: dreimal täglich; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

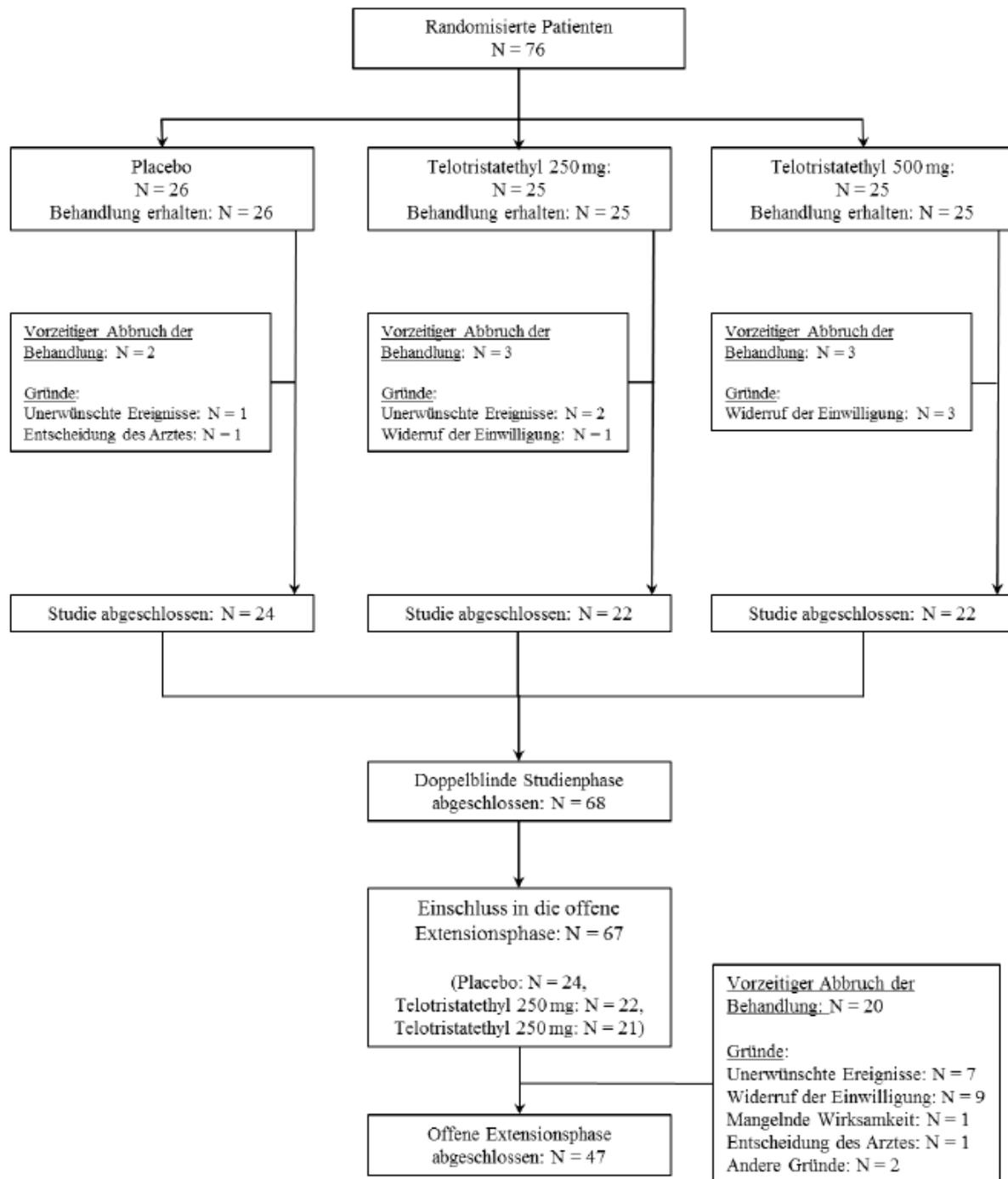


Abbildung 3: Patientenfluss der Studie TELECAST (LX1606.303) (Quelle: Modul 4 des Herstellerdossiers)

Die Begleitmedikation während der Behandlungsphase der Studie TELESTAR ist in Tabelle 12 dargestellt. Die häufigste Begleitmedikation neben Hypophysen- und Hypothalamushormonen, die SSA-Analoga umfassen, stellten Analgetika dar, die von 46,7 % der Patienten im Placebo- und von 60 % der Patienten im Verumarm eingenommen wurden. Unterschiede in der Begleitmedikation von mehr als 10%-Punkten zwischen den Studienarmen wurden zudem für Antidiarrhoika bzw.

antiinflammatorische/antiinfektive Darmtherapeutika und für Medikamente gegen säurebedingte Störungen berichtet, die jeweils häufiger von Patienten im Verum- als im Placeboarm eingenommen wurden.

Tabelle 12: Angaben zur Begleitmedikation¹⁾ der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo <i>n (%)</i>	Telotristatethyl 250 mg tid <i>n (%)</i>
Analgetika	21 (46,7)	27 (60,0)
Paracetamol	12 (26,7)	11 (24,4)
Antianämische Präparate	10 (22,2)	12 (26,7)
Cyanocobalmin	7 (15,6)	9 (20,0)
Antidiarrhoika bzw. antiinflammatorische/antiinfektive Darmtherapeutika	17 (37,8)	23 (51,1)
Loperamid	9 (20,0)	7 (15,6)
Loperamidhydrochlorid	8 (17,8)	11 (24,4)
Antithrombotische Mittel	12 (26,7)	10 (22,2)
Acetylsalicylsäure	7 (15,6)	3 (6,7)
Digestiva inkl. Enzyme	17 (37,8)	19 (42,2)
Pancreatin	15 (33,3)	16 (35,6)
Medikamente gegen säurebedingte Störungen	13 (28,9)	19 (42,2)
Omeprazol	5 (11,1)	10 (22,2)
Mineralstoffe, Ergänzungsmittel	17 (37,8)	12 (26,7)
Kaliumchlorid	6 (13,3)	6 (13,3)
Kalziumkarbonat / Vitamin D	4 (8,9)	6 (13,3)
Hypophysen- und Hypothalamushormone und deren Analoga	45 (100)	45 (100)
Octreotidacetat	31 (68,9)	36 (80,0)
Octreotid	6 (13,3)	9 (20,0)
Lanreotid	9 (20,0)	4 (8,9)
Lanreotidacetat	6 (13,3)	1 (2,2)
Vitamine	17 (37,8)	16 (35,6)
Colecalciferol	7 (15,6)	6 (13,3)

¹⁾ Begleitmedikation war jegliche Medikation, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation eingenommen wurde.
Abkürzungen: tid: dreimal täglich.

In der Studie TELECAST wurden ebenfalls Hypophysen- und Hypothalamushormone als häufigste Begleitmedikation berichtet, mit n=26 (100 %) im Placebo- und n=22 (88,0 %) im Verumarm. Die Begleitmedikation mit Analgetika war die zweithäufigste Therapie (Placeboarm: n=10 (38,5 %); Telotristatethyl: n=15 (60,0 %)) gefolgt von Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken (Placeboarm: n=8 (30,8 %); Telotristatethyl: n=10, (40,0 %)). Unterschiede in der Häufigkeit der Begleitmedikation von 5 oder mehr Patienten wurden für Analgetika, systemische Antibiotika

sowie für Medikamente gegen säurebedingte Störungen berichtet. Diese Begleittherapien wurden jeweils häufiger von Patienten im Telotristatethyl-Arm eingenommen.

Zusätzlich konnten Patienten SSA-Notfallmedikation einsetzen. Diese wurde nicht unter Begleitmedikation, sondern als separater Endpunkt in der Studie TELESTAR berichtet. Aus der Ergebnisdarstellung ist allerdings nicht ersichtlich, welcher Anteil der Patienten während der Behandlungsphase SSA-Notfallmedikation einsetzten.

Sowohl die demographischen Faktoren als auch die Therapieschemata der SSA-Therapie waren in den Studien TELESTAR und TELECAST über die beiden Studienarme gleich verteilt (siehe Tabelle 13). Der Anteil der SSA-Wirkstoffe in den Therapiearmen unterschied sich leicht. Mehr Patienten, die dem Verumarm zugeordnet waren, wurden sowohl in der Studie TELESTAR als auch TELECAST mit Octreoid behandelt. Das Abbauprodukt des Serotonins, 5-HIES, war im Median in beiden Studien deutlich höher bei Patienten unter Telotristatethyl-Behandlung als bei Patienten, denen Placebo verabreicht wurde. In der Studie TELESTAR berichteten Patienten im Verumarm zu Baseline eine höhere Stuhlfrequenz und häufiger Depressionen und Angst, als Patienten im Placeboarm. In der Studie TELECAST berichteten mehr Patienten im Placeboarm unter Depressionen zu leiden als im Verumarm.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.303)

Merkmal	TELESTAR		TELECAST	
	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)	Placebo (N=26)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=25)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich	24 (53,3)	21 (46,7)	13 (50,0)	14 (56,0)
<i>Alter (Jahre)</i> MW(SD)	63,3 (8,67)	62,4 (9,12)	62,2 (10,32)	63,6 (12,62)
<i>Ethnie¹⁾ (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz/afroamerikanisch indianisch o. aus Alaska stammend unbekannt	40 (88,9) 1 (2,2) 1 (2,2) 0	41 (91,1) 0 0 0	25 (96,2) 0 0 1 (3,8)	25 (100) 0 0 0
<i>SSA-Therapieschema zu Studienbeginn, n (%)</i> 3 Wochen 4 Wochen ²⁾ keine SSA-Therapie	11 (24,4) 34 (75,6) 0	11 (24,4) 34 (75,6) 0	6 (23,1) 20 (76,9) 0	7 (28,0) 15 (60,0) 3 (12)
<i>SSA-Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i> Octreoid Lanreotid nicht relevant	30 (66,7) 15 (33,3) 0	40 (88,9) 5 (11,1) 0	12 (46,2) 14 (53,8) 0	17 (68,0) 5 (20,0) 3 (12,0)
<i>5-HIES (Urin) zu Randomisierung</i> ≤ ULN > ULN unbekannt	12 (26,7) 26 (57,8) 7 (15,6)	12 (26,7) 26 (57,8) 7 (15,6)	9 (34,6) 17 (65,4) 0	5 (20,0) 18 (72,0) 2 (8,0)

Merkmal	TELESTAR		TELECAST	
	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)	Placebo (N=26)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=25)
<i>5-HIES im 24h-Urin (mg/24 h)</i>				
MW (SD)	80,97 (161,0)	92,65 (114,9)	81,992 (113,6093)	86,300 (73,5078)
Median (min;max)	26,1 (0;786,2)	67,0 (2,2;637,8)	31,100 (3,20;439,30)	84,000 (2,30;279,40)
<i>Stuhlfrequenz (Stuhlgänge/Tag)</i>				
MW (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)	2,186 (0,6706)	2,529 (1,2497)
Median (min;max)	5,06 (3,50;9,00)	5,49 (3,52;12,97)	2,250 (1,03;3,38)	2,214 (0,80;6,64)
<i>Abdominalschmerz</i>				
MW (SD)	2,47 (2,32)	2,62 (2,27)	1,739 (1,7365)	1,168 (1,4782)
Median (min;max)	1,385 (0,00;8,04)	2,00 (0,00;7,83)	1,00 (0,00;7,27)	0,41 (0,00;5,12)
<i>Übelkeit</i>				
MW (SD)	0,45 (0,59)	0,66 (0,62)	0,431 (0,6085)	0,274 (0,4550)
Median (min;max)	0,143 (0,00;2,43)	0,552 (0,00;2,13)	0,071 (0,00;1,94)	0,050 (0,00;1,36)
<i>Zwängender Stuhldrang (Anteil Tage)^{3), 4)}</i>				
MW (SD)	0,032 (0,009)	0,031 (0,011)	n,e,	n,e,
Median (min;max)	0,031 (0,01;0,06)	0,032 (0,01;0,06)		
<i>Neoplasie (benigne, maligne und unspezifiziert)</i>				
Karzinoidtumor	45 (100)	45 (100)	26 (100)	25 (100)
Karzinoidtumor	20 (44,4)	20 (44,4)	6 (23,1)	11 (44,0)
Metastasierter Karzinoidtumor	6 (13,3)	8 (17,8)	6 (23,1)	2 (8,0)
Neuroendokriner Tumor	19 (42,2)	15 (33,3)	12 (46,2)	10 (40,0)
Karzinoidtumor im Dünndarm	2 (4,4)	1 (2,2)	4 (15,4)	2 (8,0)
<i>Gastrointestinal disorders (SOC)⁵⁾</i>				
Diarrhö (PT)	45 (100)	45 (100)	22 (84,6)	20 (80,0)
Diarrhö (PT)	43 (95,6)	43 (95,6)	18 (69,2)	17 (68,0)
Abdominalschmerz (PT)	17 (37,8)	21 (46,7)	7 (26,9)	8 (32,0)
Übelkeit (PT)	5 (11,1)	9 (20,0)	4 (15,4)	4 (16,0)
Flatulenz (PT)	5 (11,1)	7 (15,6)	0	1 (4,0)
Reflux (PT)	5 (11,1)	7 (15,6)	0	1 (4,0)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
Depression	19 (42,2)	19 (42,2)	9 (34,6)	8 (32,0)
Depression	6 (13,3)	10 (22,2)	8 (30,8)	3 (12,0)
Insomnie	11 (24,4)	4 (8,9)	1 (3,8)	4 (16,0)
Angst	4 (8,9)	8 (17,8)	2 (7,7)	0

¹⁾ Von n=11 Patienten aus Frankreich der Studie TELESTAR ist Angabe zu Ethnie unbekannt oder fehlend. Von n=1 Patient aus Frankreich der Studie TELECAST ist Angabe zu Ethnie unbekannt oder fehlend.

²⁾ Patienten, die unter 2-wöchigem SSA-Therapieschema standen oder deren SSA-Therapie subkutan via Infusionspumpe erfolgte, wurden der Kategorie 4-wöchiges Therapieschema zugeordnet.

³⁾ Angaben beruhen auf n=38 Patienten im Placeboarm und n=39 Patienten im Telotristatethylarm mit 250 mg tid

⁴⁾ Weder aus den Studienunterlagen der TELESTAR-Studie noch aus dem Modul 4 des Herstellerdossiers geht hervor auf welchen Zeitraum sich die Angabe „Anteil Tage mit zwingendem Stuhldrang“ bezieht.

⁵⁾ Kodierung erfolgte nach MedDRA (Version 15.1). Unabhängig von der Anzahl der Ereignisse wurden Patienten jeweils nur einmal in jeder SOC und PT gezählt.

Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; n.e. nicht erhoben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; PT: Preferred Term/s; SOC: Systemorganklasse/n; SSA: Somatostatin-Analogon.

2.6.2 Mortalität

Daten zur Mortalität waren nicht a priori von der Auswertung umfasst und werden unter Sicherheit dargestellt.

2.6.3 Morbidität

Veränderung der Stuhlfrequenz – primärer Endpunkt

Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Angaben zum Anteil fehlender Einträge sind im Studienbericht nicht verfügbar, wurden jedoch in Modul 4 des Herstellerdossiers dargestellt. Für die ITT-Population beträgt die mittlere Anzahl an Tagen, an denen ein Eintrag vorgenommen wurde, 76,9 bzw. 80,3 Tage für den Placebo- bzw. Verumarm. Im Mittel fehlten während der Behandlungsphase für jeden Studienteilnehmer an 2,0 bzw. 1,3 Tagen im Placebo- bzw. Verumarm Angaben zur Stuhlfrequenz.

Tabelle 14: Veränderung der Stuhlfrequenz während der Behandlungsphase in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)
Anzahl Stuhlgänge pro Tag zu Baseline Median (min;max)	5,06 (3,5; 9,0)	5,49 (3,52;12,97)
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag ¹⁾ Median (min;max)	-0,614 (-2,65;0,80)	-1,338 (-6,06;1,63)
Differenz zwischen Hodges-Lehmann-Schätzern [97,5%-KI], p-Wert ²⁾	-0,812 [-1,256;-0,280], <0,001	

Als Baselinewert wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert der berichteten täglichen Anzahl Stuhlgänge während der Screeningphase festgelegt (vgl. Tabelle 7).

¹⁾ Veränderung bezieht sich auf den Zeitraum ab Baseline bis Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase.

²⁾ Wilcoxon-Rangsummen-Test (d. h. Van-Elteren-Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung. Das prä-spezifizierte Signifikanzniveau des pU beträgt $\alpha=0,025$. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dieses Signifikanzniveau auf $\alpha=0,05$ festgelegt (siehe Abschnitt 3.2.1).

Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich.

Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,614 Stuhlgänge/Tag im Placeboarm und um 1,338 Stuhlgänge/Tag im Verumarm. Die geschätzte Differenz der Veränderung zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,812 Stuhlgänge/Tag (97,5%-KI: [-1,256;-0,280]) zugunsten der Einnahme der Studienmedikation. Diese Differenz ist statistisch signifikant, sodass der primäre Endpunkt der Studie TELESTAR erreicht wurde.

Ergänzende Analysen mittels generalisierter linearer Modell bestätigten das Ergebnis der primären Analyse.

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt unterstützen zudem die vorgelegten Ergebnisse und zeigen ebenfalls statistisch signifikante Veränderungen in der Stuhlfrequenz zwischen dem Verum- und Placeboarm.

Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche

Die Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche innerhalb und zwischen den Studienarmen ist in Tabelle 15 dargestellt. Die größte Veränderung innerhalb des Verumarms ist zu Woche 10 zu beobachten, mit einer medianen Verringerung der Stuhlfrequenz von 1,9 Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu Baseline. Im Placeboarm betrug die größte mediane Veränderung 1,05 Stuhlgänge/Tag zu Woche 7. Die Differenz zwischen den Veränderungen der Stuhlfrequenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ab Woche 3 mit Ausnahme zu Woche 7 und Woche 12 statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt ab Woche 3 0,57 bis 0,95 Stuhlgänge/Tag und ist zu keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang/Tag.

Tabelle 15: Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)	Differenz zwischen Hodges- Lehmann Schätzern [95%-KI], p-Wert
Woche 1 , n (%)	44 (97,8)	44 (97,8)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,214 (-1,92;1,00)	-0,434 (-5,20;2,75)	-0,255 [-0,687;0,213], 0,44
Woche 2 , n (%)	42 (93,3)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,540 (-2,35;0,86)	-0,862 (-5,66;2,21)	-0,494 [-0,950;-0,030], 0,051
Woche 3 , n (%)	44 (97,8)	45 (100)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,521 (-2,63;1,47)	-1,199 (-6,63;1,75)	-0,922 [-1,440;-0,429], <0,001
Woche 4 , n (%)	42 (93,3)	44 (97,8)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,718 (-2,92;1,57)	-1,445 (-5,27;2,18)	-0,713 [-1,274;-0,179], 0,014
Woche 5 , n (%)	39 (86,7)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,884 (-2,69;1,71)	-1,464 (-6,20;1,39)	-0,736 [-1,365;-0,129], 0,030
Woche 6 , n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,656 (-2,78;1,04)	-1,463 (-6,91;1,61)	-0,800 [-1,353;-0,219], 0,016
Woche 7 , n (%)	39 (86,7)	42 (93,3)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-1,050 (-3,63;1,35)	-1,394 (-6,06;2,32)	-0,570 [-1,100;-0,032], 0,06
Woche 8 , n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,714 (-3,78;1,76)	-1,579 (-5,91;2,35)	-0,854 [-1,369;-0,401], 0,001
Woche 9 , n (%)	38 (84,4)	42 (93,3)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,969 (-3,03;1,29)	-1,780 (-6,06;1,64)	-0,793 [-1,294;-0,216], 0,004

TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)	Differenz zwischen Hodges- Lehmann Schätzern [95%-KI], p-Wert
Woche 10, n (%)	38 (84,4)	41 (91,1)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,831 (-2,65;1,90)	-1,929 (-6,91;2,21)	-0,953 [-1,522;-0,415], <0,001
Woche 11, n (%)	36 (80,0)	40 (88,9)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,679 (-4,17;1,57)	-1,736 (-6,77;3,32)	-0,719 [-1,357;-0,062], 0,044
Woche 12, n (%)	35 (77,8)	37 (82,2)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag, Median (min;max)	-0,920 (-3,74;1,19)	-1,365 (-6,20;1,13)	-0,623 [-1,321;0,015], 0,09

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich.

Abdominalschmerz

Zu Baseline berichteten die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme im Median ein relativ geringes Ausmaß abdomineller Schmerzen. Veränderungen über die 12-wöchige Behandlungsphase waren im Median ebenfalls gering und die Differenz zwischen den Veränderungen beider Studienarme war nicht statistisch signifikant. Die MID von 2 Punkten für Veränderungen auf der 11-Punkte-Schmerzskala (siehe Tabelle 7) wurde weder innerhalb der Studienarme noch zwischen den Studienarmen erreicht.

Tabelle 16: Abdominalschmerz in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)
<i>Abdominalschmerz zu Baseline</i> Median (min;max)	1,385 (0,00;8,04)	2,00 (0,00;7,83)
<i>Veränderung der abdominellen Schmerzen¹⁾</i> Median (min;max)	0,0 (-3,79;2,84)	-0,213 (-7,48;1,95)
Differenz zwischen Hodges-Lehmann-Schätzern [97,5%-KI], p-Wert ²⁾	-0,168 [-0,541;0,224], 0,26	

Als Baselinewert wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert aller Angaben zu Abdominalschmerz (Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 Punkte (stärkster jemals erlebter Schmerz)) während der Screeningphase festgelegt (vgl. Tabelle 7).

¹⁾ Veränderung bezieht sich auf den Zeitraum ab Baseline bis Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase.

²⁾ Wilcoxon-Rangsummen-Test (d. h. Van-Elteren-Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung. Das prä-spezifizierte Signifikanzniveau beträgt $\alpha=0,025$.

Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich.

Zwingender Stuhldrang

Der mediane Anteil Tage, an denen zwingender Stuhldrang während der Behandlungsphase berichtet wurde, war numerisch größer im Placebo- als im Verumarm. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 17: Zwingender Stuhldrang in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)
Anteil Tage an denen zwingender Stuhldrang berichtet wurde ¹⁾ Median (min;max)	0,905 (0,00; 1,00)	0,810 (0,06; 1,00)
Differenz zwischen Hodges-Lehmann-Schätzern [95%-KI], p-Wert ²⁾	-0,024 [-0,158;0,021], 0,35	

¹⁾ Die Angabe bezieht sich auf den Zeitraum der Behandlungsphase. Es ist allerdings unklar, ob fehlende Werte auftraten und wie mit diesen umgegangen wurde (vgl. Tabelle 7). Es ist unklar welche Einheit und Spanne, 0 bis 1 oder 1 bis 100, diese Angaben besitzen.

²⁾ Wilcoxon-Rangsummen-Test (d. h. Van-Elteren-Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung.
Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich.

Übelkeit

Der mediane Anteil Tage, an denen die Studienteilnehmer während der Behandlungsphase Übelkeit berichteten, war in beiden Studienarmen annähernd gleich. Die Differenz der Hodges-Lehmann-Schätzer war nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Übelkeit in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)
Anteil Tage, an denen Übelkeit berichtet wurde ¹⁾ Median (min;max)	0,193 (0,00; 1,00)	0,173 (0,00;1,00)
Differenz zwischen Hodges-Lehmann-Schätzern [95%-KI], p-Wert ²⁾	0,009 [-0,084;0,107], 0,69	

¹⁾ Die Angabe bezieht sich auf den Zeitraum der Behandlungsphase. Es ist allerdings unklar, ob fehlende Werte auftraten und wie mit diesen umgegangen wurde (vgl. Tabelle 7). Es ist unklar welche Einheit und Spanne, 0 bis 1 oder 1 bis 100, diese Angaben besitzen.

²⁾ Wilcoxon-Rangsummen-Test (d. h. Van-Elteren-Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung.
Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich.

Der pU legte zudem Untersuchungen zur Veränderung der Schwere der Übelkeit auf einer 4-Punkte-Skala während der Behandlungsphase vor. Auch bei diesem Endpunkt zeigten sich keine oder nur numerische Änderungen, die zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Differenzen aufwiesen.

Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms

Zur gastrointestinalen Symptomatik, die mit diesem Endpunkt erhoben wurde, zählten Diarrhö, zwingender Stuhlgang und abdominale Schmerzen.

Der mediane Anteil Wochen während der Behandlungsphase, an dem eine adäquate Verbesserung der Symptomatik berichtet wurde, ist annähernd gleich im Placebo- und Verumarm. Es zeigte sich im Median kein Unterschied zwischen den Anteilen im Placebo- und Verumarm (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)
Anteil Wochen, in denen adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms berichtet wurde ¹⁾ Median (min;max)	0,100 (0,00;1,00)	0,091 (0,00;1,00)
Differenz zwischen Hodges-Lehmann-Schätzern [95%-KI], p-Wert ²⁾	0,00 [0,00;0,091], 0,58	

¹⁾ Die Angabe bezieht sich auf den Zeitraum der Behandlungsphase. Es ist allerdings unklar, ob fehlende Werte auftraten und wie mit diesen umgegangen wurde (vgl. Tabelle 7). Es ist unklar welche Einheit und Spanne, 0 bis 1 oder 1 bis 100, diese Angaben besitzen.

²⁾ Wilcoxon-Rangsummen-Test (d. h. Van-Elteren-Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung.
Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich.

Darüber hinaus legte der pU Responderanalysen zu jeder Studienwoche für diesen Endpunkt vor. Zu keiner Studienwoche wurden statistisch signifikante Unterschiede in Respondern zwischen Placebo- und Verumarm berichtet.

Symptome erhoben mittels EORTC QLQ-C30

Der Rücklauf des Fragebogens EORTC QLQ-C30 belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.

Für die Skalen bzw. Items „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In keiner Behandlungsgruppe wurde eine klinisch relevante Veränderung von 10 Punkten beobachtet.

Für die Einzeitems „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhö“ zeigten sich statistisch signifikante Differenzen der medianen Veränderungen zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 21). Diese Differenz der Hodges-Lehmann-Schätzer zeigte eine Verschlechterung der Domäne „Schlaflosigkeit“ zuungunsten der Studienmedikation und eine Verbesserung der Domäne „Diarrhö“ zugunsten der Studienmedikation. Die Verbesserung der Domäne „Diarrhö“ innerhalb der Patienten unter Telotristatethyl ist entsprechen der MID von 10 Punkten als klinisch relevant einzuschätzen. Jedoch zeigten ergänzende Analysen in Modul 4 des Herstellerdossiers, dass die Relevanzschwelle für die Differenz der medianen Veränderungen zwischen den Studienarmen weder für die Domäne „Schlaflosigkeit“ noch „Diarrhö“ erreicht wurde: Hedges' g [95%-KI] für Schlaflosigkeit: 0,469 [0,019;0,919] und Hedges' g [95%-KI] für Diarrhö: -0,415 [-0,866;0,037].

Tabelle 20: Krankheitsbedingte Symptome anhand ausgewählter Skalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo (N=45)		Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)		Differenz zwischen Hodges-Lehmann Schätzern [95%-KI], p-Wert
	n (%)	Median (min;max)	n (%)	Median (min;max)	
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö¹⁾					
Baseline	41 (91)	66,67 (0,00;100)	40 (88,9)	100 (0,00;100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	0,00 (-66,67;33,33)	39 (86,7)	-16,67 (-66,67;50,00)	-16,67 [-16,67;0,00], 0,037
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit¹⁾					
Baseline	41 (91)	33,33 (0,00;100)	41 (91)	33,33 (0,00;100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	0,00 (-66,67;66,67)	40 (88,9)	0,00 (-50,00;50,00)	16,67 [0,00;16,67], 0,013

¹⁾ Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität bzw. höhere Morbidität.

Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire;
KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich.

2.6.4 Lebensqualität

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

Der Rücklauf beider Fragebögen, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GI.NET21, belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.

Für die Skalen bzw. Domänen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ und „Soziale Funktion“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In keiner Behandlungsgruppe wurde eine klinisch relevante Veränderung von 10 Punkten beobachtet.

Tabelle 21: Krankheitsbezogene Sorgen¹⁾ erhoben mittels EORTC QLQ-GI.NET21 in der Studie TELESTAR (LX1606.301)

TELESTAR	Placebo (N=45)		Telotristatethyl 250 mg tid (N=45)		Differenz zwischen Hodges-Lehmann Schätzern [95%-KI], p-Wert
	n (%)	Median (min;max)	n (%)	Median (min;max)	
Baseline	41 (91)	33,33 (0,00; 88,89)	42 (93,3)	33,33 (0,00; 100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	-4,17 (-27,78;27,78)	41 (91)	2,78 (-55,56;38,89)	11,11 [0,00;16,67], 0,013

¹⁾ Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität bzw. höhere Morbidität.

Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire;
KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich.

Für die Skalen bzw. Domänen „Endokrine Symptomskala“, „Gastrointestinale Symptomskala“, „Behandlungsassoziierte Symptomskala“, „Soziale Funktion“, „Muskel-/Knochenschmerzen“, „Sexualfunktion“, „Information/Kommunikation“ und „Körperwahrnehmung“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den medianen Veränderungen über die Behandlungsphase zuungunsten der Einnahme von Telotristatethyl 250 mg tid (siehe Tabelle 21). Ergänzende Analysen in Modul 4 des Herstellerdossiers zeigen, dass dieser Unterschied jedoch nicht klinisch relevant ist mit Hedges' g [95%-KI]: 0,529 [0,080;0,978].

Für den EORTC QLQ-GI.NET21 existiert keine validierte MID, sodass die Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen nicht eingeschätzt werden konnten. Jedoch war im Median keine Veränderung größer als 11,11 Punkte. Diese Veränderungen wurden im Placeboarm in den Skalen „Soziale Funktion“ und „Krankheitsbezogene Sorgen“ jeweils zu Studienwoche 12 berichtet.

2.6.5 Sicherheit

Sicherheitsendpunkte der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Alle Patienten der Studie TELESTAR haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase eingenommen. Der Großteil der Patienten, jeweils n=32 (71,1 %) in beiden Studienarmen, nahm mindestens 12 Wochen die zugeordnete Studienmedikation ein. Immerhin 9 Patienten (20 %) im Telotristatethyl- und 6 Patienten (13,3 %) im Placeboarm nahmen mindestens 10 Wochen die Studienmedikation ein. Die mittlere Expositionszeit der Studienmedikation war über beide Arme ähnlich lang mit im Mittelwert 11,1 Wochen (SD: 2,6) im Placebo- und 11,8 Wochen (SD: 2,0) im Telotristatethylarm.

Unerwünschte Ereignisse wurden ab Randomisierung für den gesamten Zeitraum der Behandlungsphase gezählt. Ereignisse, die während der Screeningphase auftraten, wurden nicht gezählt (siehe Tabelle 9).

Es ist anzumerken, dass einige im Folgenden dargestellten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) Symptome der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö enthalten. Es ist daher insbesondere bei den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ nicht auszuschließen, dass Symptome aus der Endpunktkategorie „Morbidity“ enthalten sind (siehe Kapitel 3).

Tabelle 22: Zusammenfassung der UE in der Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)

Patienten mit mindestens einem ...	Placebo (N=45) n (%)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]
UE	39 (86,7)	37 (82,2)	_ ¹⁾
Schweren UE ²⁾	8 (17,8)	6 (13,3)	0,75 [0,28;1,99] ³⁾
SUE	7 (15,6)	7 (15,6)	1,00 [0,38;2,62] ³⁾
UE, das zum Absetzen der Studienmedikation führte	6 (13,3)	3 (6,7)	0,5 [0,13;1,88] ⁴⁾
UE, das zum Studienabbruch führte	7 (15,6)	2 (4,4)	0,28 [0,63;1,30] ³⁾
UE, das zum Tod führte	3 (6,7)	1 (2,2)	0,33 [0,04;3,09] ³⁾

- 1) Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.
 2) Ein UE wurde als schwer eingeschätzt, wenn die Ausprägung „schwer“ (= zur Invalidität führend) war oder die Ausprägung nicht bekannt war.
 3) Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.
 4) Eigene Berechnungen; Angaben in den Unterlagen des pU nicht verfügbar.
 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; tid: dreimal täglich; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Aus der zusammenfassenden Darstellung der UE (siehe Tabelle 22) geht hervor, dass numerisch mehr UE im Placebo- als im Verumarm auftraten. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$

Tabelle 23: UE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45) n (%)
Kardiale Erkrankung	5 (11,1)	2 (4,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (51,1)	20 (44,4)
Übelkeit	5 (11,1)	6 (13,3)
Abdominalschmerz	8 (17,8)	5 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (22,2)	12 (26,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (40,0)	16 (35,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (13,3)	10 (22,2)
Untersuchungen	8 (17,8)	11 (24,4)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	5 (11,1)	6 (13,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (24,4)	8 (17,8)
Kopfschmerzen	2 (4,4)	5 (11,1)
Psychische Erkrankungen	5 (11,1)	6 (13,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (6,7)	5 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (13,3)	6 (13,3)
Gefäß Erkrankungen	2 (4,4)	7 (15,6)

¹⁾ Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

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

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

10%-Punkte. Der Unterschied in der Häufigkeit der UE in der SOC „Gefäßerkrankungen“ belief sich auf 5 Patienten bzw. 11,2 % zuungunsten der Einnahme von Telotristatethyl.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 24: Schwere¹⁾ UE²⁾ mit Inzidenz ≥ 4 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)

MedDRA-Systemorganklasse	Placebo (N=45) <i>n (%)</i>	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45) <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (6,7)	2 (4,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (4,4)	2 (4,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (6,7)	1 (2,2)

¹⁾ Ein UE wurde als schwer eingeschätzt, wenn die Ausprägung „schwer“ (= zur Invalidität führend) war oder die Ausprägung nicht bekannt war.

²⁾ Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

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

Insgesamt berichteten 14 Patienten schwere UE in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (siehe Tabelle 24). Die Häufigkeit der schweren UE mit einer Inzidenz ≥ 4 % war dabei numerisch höher im Placebo- als im Telotristatethyl-Arm, jedoch sind die Unterschiede in der Gesamtschau als gering anzusehen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 25: SUE¹⁾ mit Inzidenz ≥ 4 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELESTAR (LX1606.301)

MedDRA-Systemorganklasse	Placebo (N=45) <i>n (%)</i>	Telotristatethyl 250 mg tid (N=45) <i>n (%)</i>
Kardiale Erkrankungen	2 (4,4)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (4,4)	1 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,2)	2 (4,4)
Hepatobiliäre Erkrankungen	0	2 (4,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (4,4)	1 (2,2)
Untersuchungen	0	2 (4,4)

¹⁾ Patienten, die mehr als ein SUE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; tid: dreimal täglich.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden von 14 Patienten, jeweils von 7 Patienten je relevantem Studienarmen der Studie TELESTAR, berichtet (siehe Tabelle 25). Die numerischen Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen den Studienarmen waren gering.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studie führten

Die Studienmedikation wurde aufgrund von UE von 6 Patienten (13,3 %) im Placebo- und 3 Patienten (6,7 %) im Verumarm abgebrochen. Die zugrundeliegenden UE im Placeboarm sind den SOC „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Benigne und maligne Neoplasien“ zuzuordnen. Im Verumarm traten UE, die zum Abbruch der Studienmediation führten, in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ auf. Unterschiede in den Häufigkeiten der SOC zwischen den Armen waren nicht größer als 2 Patienten bzw. 4,4 %. Es ist anzumerken, dass eine Diskrepanz in der Häufigkeit der SOC „Herzkrankungen“ im Placeboarm zwischen Ergebnisquelle (Output der statistischen Analyse) und den Darstellungen im Text des Studienberichts existiert. Es wurden in der Ergebnisquelle keine UE im SOC „Herzkrankungen“ berichtet.

Im Placeboarm brachen 7 Patienten die Studie aufgrund von UE ab, im Verumarm waren es 2 Patienten. Die zugrundeliegenden UE waren den gleichen SOC zugeordnet, wie die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Zusätzlich berichtete 1 Patient im Placeboarm den Abbruch der Studie aufgrund eines UE im SOC „Herzkrankungen“. Unterschiede zwischen den Studienarmen waren auch hier nicht größer als 2 Patienten bzw. 4,4 %.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienbericht wurden neben „Depressiven Störungen“, die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse definiert waren, zusätzlich „Abweichungen von Leberenzymwerten“ und Auftreten „Gastrointestinaler Symptome“ als UE von besonderem Interesse dargestellt.

Im Placeboarm traten bei 3 Patienten (6,7 %) und im Verumarm bei 4 Patienten (8,9 %) depressive Störungen während der Behandlungsphase auf. Davon zeigten die 3 Patienten des Placeboarms und 2 Patienten des Telotristatethyl-Arms eine Depression und je 1 Patient aus dem Verumarm depressive Verstimmung bzw. vermindertes Interesse. Die Zeit bis Eintritt der depressiven Störungen lag zwischen 1 und 85 Tagen, die Dauer betrug 6 bis 85 Tage. Keines der UE erforderte eine medikamentöse Therapie bzw. eine Umstellung der bereits bestehenden medikamentösen Therapie mit Antidepressiva, führte zum Abbruch der Studienmedikation oder der Studie oder wurde als SUE eingestuft.

Bei 8 Patienten (17,8 %), alle unter der Therapie von Telotristatethyl 250 mg tid, traten während der Behandlungsphase Abweichungen der Leberenzymwerte auf. Die Zeit bis Auftreten der UE betrug 14 bis 85 Tage. Die häufigste Abweichung, aufgetreten bei 4 Patienten, war die Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase. Alle weiteren Abweichungen betrafen jeweils nur 1 Patienten. Im Placeboarm wurden keine UE dieser Zugehörigkeit berichtet.

UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen traten bei je 18 Patienten (je 40 %) aus dem Placebo- und Verumarm auf. Am häufigsten wurden Übelkeit von 5 Patienten (11,1 %) im Placebo- und 6 Patienten (13,3 %) im Verumarm sowie Abdominalschmerz von 8 Patienten (17,8 %) im Placebo- und 5 Patienten (11,1 %) im Verumarm berichtet. Aus dem Studienbericht geht nicht hervor, inwiefern sich die UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen von Symptomen der zu behandelnden Erkrankung unterscheiden.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

Während der Behandlungsphase erlitten 4 Patienten UE, die zum Tod führten, wovon 3 Patienten (6,7 %) dem Placeboarm und 1 Patient (2,2%) dem Telotristatethylarm 250 mg tid zugeordnet waren. Alle Patienten brachen aufgrund der UE und vor Versterben die Einnahme der Studienmedikation ab. Kein PT, das zum Tod führte, trat mehrfach auf. Drei der Patienten verstarben aufgrund des neuroendokrinen Tumors bzw. Komplikationen, die daraus entstanden. Ein Patient, der dem Placeboarm zugeordnet war, verstarb aufgrund einer Sepsis.

Sicherheitsendpunkte der Studie TELECAST (LX1606.303)

Die Darstellung sicherheitsrelevanter Endpunkte basiert auf der Sicherheitspopulation aus Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie TELECAST trifft dies auf alle randomisierten Patienten zu, sodass keine Patienten für diese Analysen ausgeschlossen wurden.

Die Beobachtungszeit betrug für Patienten im Kontrollarm im Median 12 Wochen und im Behandlungsarm 12,14 Wochen. Jeweils 2 Patienten pro Studienarm schieden aus, bevor sie sich mindestens 10 Wochen in ihrem Behandlungsarm befanden.

Es ist anzumerken, dass einige im Folgenden dargestellten SOC und PT Symptome der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö enthalten. Es ist daher insbesondere bei den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ nicht auszuschließen, dass Symptome aus der Endpunktkategorie „Morbidity“ enthalten sind (siehe Kapitel 3).

Tabelle 26: Zusammenfassung der UE in der Studie TELECAST (LX1606.303)

Patienten mit mindestens einem ...	Placebo (N=26) n (%)	Telotristatethyl 250 mg tid (N=25) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]
UE	21 (80,8)	25 (100)	n.d. ¹⁾
Schweren UE ²⁾	1 (3,8)	3 (12)	3,12 [0,35;28,03] ³⁾
SUE	5 (19,2)	1 (4,0)	0,21 [0,03;1,66] ³⁾
UE, das zum Absetzen der Studienmedikation führte	1 (3,8)	2 (8,0)	2,08 [0,20;21,52] ⁴⁾
UE, das zum Studienabbruch führte	1 (3,8)	2 (8,0)	2,08 [0,20;21,52] ³⁾
UE, das zum Tod führte	0	0	-

¹⁾ Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

²⁾ Ein UE wurde als schwer eingeschätzt, wenn die Ausprägung „schwer“ (= zur Invalidität führend) war oder die Ausprägung nicht bekannt war.

³⁾ Angaben stammen aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

⁴⁾ Eigene Berechnungen, Angaben sind vom pU nicht verfügbar.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.d.: nicht dargestellt; tid: dreimal täglich; (S)UE: (Schwerwiegend/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 26 fasst die aufgetretenen UE in der Studie TELECAST zusammen. Alle Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg tid behandelt wurden, berichteten UE, wobei bei 1 Patienten (4 %) ein SUE auftrat. Im Placeboarm wurden bei 21 Patienten (80,8 %) unerwünschte Ereignisse erfasst, wobei sich bei 5 Patienten (19,2 %) ein SUE zeigte.

Numerische Unterschiede in der Häufigkeit der schweren UE, SUE sowie der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. Studie führten, wurden zwischen dem Placebo- und Verumarm sichtbar. Jedoch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. Keiner der Studienteilnehmer ist aufgrund eines UE verstorben.

Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$

Tabelle 27: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELECAST (LX1606.303)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ¹⁾	Placebo (N=26) <i>n (%)</i>	Telotristatethyl 250 mg tid (N=25) <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (57,7)	16 (64,0)
Abdominale Schmerzen	4 (15,4)	8 (32,0)
Diarrhö	5 (19,2)	4 (16,0)
Nausea	4 (15,4)	3 (12,0)
Obstipation	1 (3,8)	4 (16,0)
Schmerzen im Oberbauch	3 (11,5)	1 (4,0)
Abdominale Distension	0	3 (12,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (23,1)	8 (32,0)
Fatigue	2 (7,7)	3 (12,0)
Pyrexie	0	3 (12,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (19,2)	8 (32,0)
Harnwegsinfekt	0	3 (12,0)
Untersuchungen	3 (11,5)	3 (12,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (15,4)	1 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (19,2)	2 (8,0)
Schwindel	3 (11,5)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3,8)	3 (12,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (11,5)	3 (12,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (3,8)	6 (24,0)
Gefäßerkrankungen	4 (15,4)	5 (20,0)
Flush-Episoden	2 (7,7)	3 (12,0)

¹⁾ Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

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

Bezogen auf die SOC traten die häufigsten UE in beiden Studienarmen im Bereich „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf, mit 15 Ereignissen bei Patienten im Placebo- und 16 Ereignissen

im Verumarm (siehe Tabelle 27). Am zweithäufigsten traten in beiden Armen Ereignisse aus der Kategorie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (6 Ereignisse im Placebo- und 8 Ereignisse im Verumarm). Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist mit 1 Ereignis im Placebo- und 6 Ereignissen im Verumarm hinsichtlich „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ beobachtet worden.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 28: Schwere¹⁾ UE mit Inzidenz $\geq 1\%$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELECAST (LX1606.303)

MedDRA-Systemorganklasse ²⁾	Placebo (N=26) <i>n (%)</i>	Telotristatethyl 250 mg tid (N=25) <i>n (%)</i>
Herzerkrankungen	1 (3,8)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	2 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	1 (4,0)

¹⁾ Ein UE wurde als schwer eingeschätzt, wenn die Ausprägung „schwer“ (= zur Invaliderität führend) war oder die Ausprägung nicht bekannt war.

²⁾ Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

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

Insgesamt berichteten 4 Patienten schwere UE, davon waren 1 Patient dem Placebo- und 3 Patienten dem Verumarm zugeordnet. Im Placeboarm traten die UE in der SOC „Herzerkrankungen“ auf und im Verumarm in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 29: SUE mit Inzidenz $\geq 1\%$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie TELECAST (LX1606.303)

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾	Placebo (N=26) <i>n (%)</i>	Telotristatethyl 250 mg tid (N=25) <i>n (%)</i>
Herzerkrankungen	1 (3,8)	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließl. Zysten und Polypen)	1 (3,8)	1 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (3,8)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3,8)	0
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (3,8)	0

¹⁾ Patienten, die mehr als ein SUE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; tid: dreimal täglich;

Es berichteten 5 Patienten aus dem Placebo- und 1 Patient im Verumarm mindestens ein SUE. In keiner SOC oder PT wurde mehr als ein SUE, je Studienarm, berichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienbericht wurden neben „Depressiven Störungen“, die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse definiert waren, zusätzlich „Abweichungen von Leberenzymwerten“ und Auftreten „Gastrointestinaler Symptome“ als UE von besonderem Interesse dargestellt.

Depressive Störungen wurden von 2 Patienten im Placebo- und 1 Patienten im Verumarm berichtet. Davon berichteten beide Patienten im Placeboarm depressive Stimmung, 1 Patient zusätzlich vermindertes Interesse und der Patient im Verumarm depressive Stimmung.

Hepatische Enzymanomalien wurden von keinem der Patienten im Placebo-, aber von 2 Patienten (8,0 %) im Verumarm berichtet. Dabei entfiel je ein UE auf erhöhte Gamma-Glutamyltransferase und Alanin-Aminotransferase-Werte.

Es berichteten 15 Patienten (57,7 %) im Placebo- und 16 Patienten (64,0 %) im Verumarm gastrointestinale Symptome als UE. Numerische Unterschiede von mehr als 3 Patienten bzw. über 10%-Punkten wurden für den PT „Abdominale Schmerzen“ mit 4 Patienten (15,4 %) im Placebo- und 8 Patienten (32,0 %) im Verumarm, für den PT „Obstipation“ mit 1 Patienten (3,8 %) im Placebo- und 4 Patienten (16,0 %) im Verumarm sowie für den PT „Abdominale Distension“ mit keinem Ereignis im Placebo- und 3 Patienten (12,0 %) im Verumarm berichtet.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation/Studienteilnahme führten

Die Einnahme der Studienmedikation und die Studienteilnahme wurde aufgrund von UE von 1 Patienten im Placebo- und von 2 Patienten im Verumarm abgebrochen. Im Placeboarm berichtete 1 Patient ein Ereignis in der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ und im Verumarm brachen beide Patienten aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö bzw. Schmerzen im Oberbauch, die Studienmedikation bzw. die Studie ab.

2.6.6 Subgruppenanalyse

Für den primären Endpunkt „Stuhlfrequenz“ der Studie TELESTAR wurden, gemäß SAP, Subgruppenanalysen durchgeführt. In allen Subgruppen (Alter: < 65 und ≥ 65 Jahre; Geschlecht, 5-HIES zu Baseline, Region) zeigten sich ähnliche Veränderungen der Stuhlfrequenz, d. h. gleiche Richtung und ähnliche Größenordnung wie in der primären Analyse. Alle Konfidenzintervalle überschritten sich sowohl innerhalb der Subgruppen als auch mit den Schätzern der primären Analyse.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Telotristatethyl

Telotristatethyl ist in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö bei Erwachsenen, die unter SSA-Therapie eine unzureichende Kontrolle der Erkrankung zeigen. Die Dosisempfehlung entspricht dabei der Einnahme von 250 mg Telotristatethyl dreimal täglich (tid).

Die Studienpopulation der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen pivotalen Zulassungsstudie TELESTAR (LX1606.301) entspricht der laut Fachinformation definierten Zulassungspopulation. Im Gegensatz dazu weicht die Studienpopulation der supportiven Studie TELECAST (LX1606.303) von der Zulassungspopulation ab. Entgegen der Einschränkungen der Zulassungspopulation, war eine SSA-Therapie bzw. das Vorhandensein einer unzureichenden Kontrolle unter SSA-Therapie – falls Patienten mit SSA therapiert wurden – sowie eine Stuhlfrequenz von mehr als 3 Stuhlgängen pro Tag – entsprechend der üblichen Kriterien einer Diarrhö – für den Einschluss in die Studie nicht erforderlich. Die Studienpopulation der Studie TELECAST umfasste demnach Patienten, die von der Zulassung nicht berücksichtigt wurden. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie viele Patienten der Studie TELECAST den Kriterien der Zulassung entsprachen. Zur Bewertung der Wirksamkeit und Lebensqualität ist die Studie TELECAST nicht relevant, da das Vorliegen der zu therapierenden Erkrankung, Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö, durch die niedrige Stuhlfrequenz der eingeschlossenen Patienten nicht eindeutig belegt war. Eine Subgruppenanalyse legte der pU nicht vor. Aus diesem Grund wurden lediglich die Ergebnisse zu sicherheitsrelevanten Endpunkten in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Anhand der Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten der beiden Studien aus Deutschland stammten. Jedoch erscheinen Ergebnisse von Patienten aus den beteiligten Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

3.2 Design und Methodik der Studien

3.2.1 TELESTAR (LX1606.301)

Die pivotale Studie TELESTAR (LX1606.301) ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welche unter SSA-Therapie unzureichend kontrolliert sind. Die Studie ist beendet und die finalen Studienunterlagen liegen vor.

Die Studie gliederte sich in eine Screening-, eine Behandlungs- und eine Extensionsphase. Nach erfolgreichem Durchlaufen der Screeningphase, d. h. wenn weniger als 75 % der zu erhebenden Daten fehlten, wurden die Patienten auf die drei Studienarme randomisiert. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Patienten initial hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie gescreent und als geeignet befunden wurden bzw. wie viele Patienten die Screeningphase durchliefen, aber für die Behandlungsphase als nicht geeignet eingeschätzt wurden. Durch diese Auswahlprozesse ist es möglich, dass die Studienpopulation einer Selektion unterlag und tendenziell gesündere, motiviertere Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Die externe Validität der Studienergebnisse könnte hierdurch eingeschränkt sein.

Durch die Randomisierung, deren Durchführung nachvollziehbar dargestellt war, ist davon auszugehen, dass potentielle Confounder gleich über die Studienarme verteilt sind und die Patienten vergleichbare Charakteristika zu Baseline aufweisen. Jedoch ist der Stichprobenumfang relativ klein, sodass Unterschiede zwischen den Studienarmen zufallsbedingt auftreten können. Zu Baseline wiesen Patienten im Placeboarm im Mittelwert und im Median eine geringere Stuhlfrequenz im Vergleich zu Patienten im Telotristatethyl-Arm auf. Ebenso wurden in der Placebogruppe im Mittel und im Median deutlich geringere Konzentrationen des Abbauprodukts des Serotonins, 5-HIES (5-Hydroxyindolessigsäure) im Urin, im Vergleich zu Patienten im Verumarm berichtet. Diese Imbalances können dem Zufall geschuldet sein, sind allerdings insbesondere bei der Beurteilung der Veränderung über die Behandlungsphase zu berücksichtigen.

Während der Behandlungsphase berichteten Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, häufiger die Einnahme von Begleitmedikamenten als Patienten im Placeboarm. Darunter fielen neben Analgetika, Medikamente gegen säurebedingte Störungen und Antidiarrhoika bzw. antiinflammatorische/antiinfektive Darmtherapeutika. Insbesondere die Einnahme der Darmtherapeutika könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Telotristatethyl 250 mg tid geführt haben. Es ist unklar, welche Gründe für die Einnahme der antiinflammatorischen/antiinfektiven Darmtherapeutika in beiden Studienarmen vorlagen und ob sich diese Gründe zwischen den Studienarmen unterschieden.

In der Studie TELESTAR wurden 136 Patienten randomisiert, aber laut pU zählten nur 135 Patienten zur ITT-Population. Einer der randomisierten Patienten wurde an Tag 1 der Behandlungsphase aufgrund von Blutergüssen von der Behandlung mit 500 mg Telotristatethyl tid ausgeschlossen. Blutergüsse waren jedoch, laut Studienprotokoll, kein Ausschlussgrund, sodass das Ausscheiden des Patienten nicht nachvollziehbar ist. Im weiteren Verlauf der Studie wurde der Patient erneut gescreent und in der zweiten Randomisierung dem Studienarm Telotristatethyl 250 mg tid zugeordnet und mit entsprechender Dosierung behandelt. In der statistischen Analyse zählt der pU diesen Patienten lediglich zum Studienarm Telotristatethyl 250 mg tid. Das Ignorieren der ersten Randomisierung, da keine Gabe der Studienmedikation erfolgte, erscheint jedoch nicht nachvollziehbar. Der betreffende Patient war bereits in die Behandlungsphase eingetreten unabhängig davon, ob es zur Einnahme der Studienmedikation kam oder nicht. Allerdings ist eine Doppelzählung dieses Patienten ebenso problematisch, da jeder Patient in der Praxis nur einem Arm zugeordnet werden kann und eine Doppelzählung des zweimalig randomisierten Patienten nicht als zwei unabhängige Beobachtungen gewertet werden kann. Vor diesem Hintergrund erscheint, durch die hier vorliegende Protokollverletzung, eine methodisch adäquate Bestimmung der ITT-Population nicht möglich.

Der Patientenfluss wies Inkonsistenzen zwischen Modul 4 des Herstellerdossiers und dem Studienbericht auf. So stimmte die Anzahl der Patienten, die die Behandlungsphase in den bewertungsrelevanten Studienarmen abbrechen, nicht überein. Darüber hinaus unterschieden sich die Gründe für den Abbruch der Studienmedikation zwischen Modul 4 und Studienbericht. In der Publikation von Kulke et al. (2017) [12] waren die Daten konsistent mit Angaben aus dem Modul 4. Es war nicht ersichtlich, woher diese Inkonsistenzen rühren.

Das zentrale Element der Datenerhebung der Studie TELESTAR ist das elektronische Patiententagebuch. Die Studienunterlagen beinhalten, außer ausgewählten Screenshots, nur sehr spärliche Informationen zu diesem Instrument. Es ist u. a. unklar, ob es weiterführende Untersuchungen zur Handhabbarkeit und Validität dieser Form der Datenerhebung gibt, ob Patienten eine Schulung

oder ein Manual zur Bedienung des Tagebuchs erhielten, ob fehlende Werte nachträglich vom Patienten eingefügt werden konnten, ob die Erinnerungsfunktion für alle Patienten täglich oder wöchentlich zur gleichen Uhrzeit erfolgte oder ob Endgeräte vom pU gestellt wurden. Aus diesen Gründen wird diese Datenerhebung nur mit Einschränkungen als valide angesehen. Die Datenerhebung und Vertrauenswürdigkeit der Daten ist durch oben genannte Unklarheiten nicht eindeutig beurteilbar. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass keine Unterschiede in der Erhebung der Daten zwischen den Studienarmen existieren und insofern keine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Die statistische Analyse wurde im SAP geplant und nachvollziehbar beschreiben. Der SAP unterlag verschiedensten Ergänzungen und Änderungen, deren Zeitpunkte und Gründe nicht eindeutig nachvollziehbar sind. Das Signifikanzniveau für die Tests des primären Endpunkts und der sekundären Endpunkte wurde aufgrund multipler Vergleiche, Placebo vs. zwei Dosierungen der Studienmedikation, vom pU a priori angepasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung war jedoch nur ein Vergleich, Placebo vs. Telotristatethyl 250 mg tid relevant. Aus diesem Grund wurde für die Irrtumswahrscheinlichkeit dieses Vergleiches, sofern möglich, die übliche Grenze von 5 % angesetzt.

Der Umfang an und der Umgang mit fehlenden Werten ist unzureichend beschrieben. Es ist unklar, wie mit fehlenden Werten während der Screeningphase umgegangen wurde. Fehlende Werte, die während der Behandlungsphase auftraten und einen Anteil von weniger als 20 % ausmachten, wurden durch Mittelwerte der verbleibenden Messungen ersetzt. Dieses Vorgehen betraf die Endpunkte „Stuhlfrequenz“, „Abdominalschmerz“ und „Intensität der Übelkeit“. Hingegen wurde nicht beschrieben, in welcher Form fehlende Werte bei Endpunkten berücksichtigt wurden, die als Anteil Tage oder Wochen ausgedrückt wurden. Für den Endpunkt „Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms“ war der Umgang mit fehlenden Werten in den Unterlagen nicht dargelegt. Darüber hinaus ist den Unterlagen der Umfang fehlender Werte, außer bezüglich des primären Endpunkts, nicht zu entnehmen. Diese Unklarheiten schränken die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse der betreffenden Endpunkte ein.

Für die Studie TELESTAR wurde eine Fallzahlplanung vorgelegt. Diese Planung basiert auf der Veränderung des primären Endpunkts um 1,5 Stuhlgänge pro Tag. Die Wahl des Kriteriums ist anhand der Unterlagen nicht nachvollziehbar. Die berechnete Stichprobengröße von 35 Studienteilnehmern je Studienarm wurde erreicht. Die Studie besitzt die entsprechende statistische Power zur Detektion der anvisierten Veränderung im primären Endpunkt.

Die Dauer der Behandlungsphase ist auf 12 Wochen beschränkt. Die Ergebnisse der Extensionsphase sind aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung der Studienmedikation nicht relevant. Hinsichtlich der Einschätzung von mittel- und langfristigen Effekten zur Wirksamkeit und Sicherheit erscheint eine Behandlungsdauer von 12 Wochen nicht geeignet. Dies ist im vorliegenden Fall besonders relevant, da die Einnahme von Telotristatethyl laut Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist und somit eine Dauermedikation möglich ist, deren Folgen jedoch nicht einschätzbar sind.

Trotz der oben diskutierten Limitationen wird aufgrund des randomisierten, doppelt verblindeten kontrollierten Designs mit hohen Rücklaufquoten der Studie TELESTAR das Verzerrungspotential in der Gesamtschau als gering eingestuft.

3.2.2 TELECAST LX1606.303

Die supportive Studie TELECAST (LX1606.303) ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multi-zentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Telotristatethyl bei Patienten mit gut differenziertem NET und symptomatischem Karzinoid-Syndrom. SSA-Therapie, therapierefraktäres Karzinoid-Syndrom als auch Diarrhö stellten keine Einschlusskriterien dar. Die Studie ist beendet und die finalen Studienunterlagen liegen vor.

Die Studie TELECAST ähnelte hinsichtlich Design und Methodik stark der pivotalen Studie TELESTAR. Die oben diskutierten Aspekte zur externen Validität, Einschätzung der Durchführung der Randomisierung und die Dauer der Behandlungsphase treffen auch auf die Studie TELECAST zu. Baselinecharakteristika waren größtenteils gleich über die beiden Studienarme verteilt. Ausnahmen stellten die Konzentration an 5-HIES im Urin und der Anteil der Patienten, die zu Baseline an Depressionen litten, dar. Diese numerischen Unterschiede lassen allerdings keine Rückschlüsse auf eine inadäquate Randomisierung zu, da der Stichprobenumfang gering ist.

Die Begleitmedikation war gleich verteilt bis auf die Einnahme von Analgetika, systemischen Antibiotika und Medikamenten gegen säurebedingte Störungen, die häufiger im Verum- als im Placeboarm eingenommen wurden. Diese Ungleichheiten könnten zu einer Verzerrung der Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte zugunsten der Einnahme von Telotristatethyl geführt haben. Es ist unklar, welche Gründe für die Einnahme der Begleitmedikation in beiden Studienarmen vorlagen und ob sich diese Gründe zwischen den Studienarmen unterschieden.

Die statistische Analyse und Fallzahlplanung ist nachvollziehbar im SAP dargelegt. Das Ziel, mindestens 20 Patienten je Studienarm einzuschließen, wurde erreicht.

Trotz der oben diskutierten Limitationen wird aufgrund des randomisierten, doppelt verblindeten kontrollierten Designs mit hohen Rücklaufquoten der Studie TELECAST das Verzerrungspotential in der Gesamtschau als gering eingestuft.

3.3 Wirksamkeit

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden die Endpunkte „Stuhlfrequenz“, „Abdominalschmerz“, „Zwingender Stuhldrang“, „Übelkeit“ sowie „Adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms“ herangezogen.

Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Behandlungsarm mit Telotristatethyl 250 mg tid. Die Differenz der Veränderungen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Diese Differenz war statistisch signifikant. Ergänzende Analysen, Sensitivitätsanalysen als auch Verlaufsanalysen, d. h. die Berechnung der Unterschiede zu jeder Studienwoche, stützen die Ergebnisse der Primäranalyse. Jedoch zeigt insbesondere die Verlaufsanalyse, dass Differenzen zwischen den Veränderungen in den Studienarmen zu keinem Zeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag waren mit teils statistisch signifikanten, teils statistisch nicht signifikanten Unterschieden. Bereits zu Baseline wurden Unterschiede in der Stuhlfrequenz zwischen den Behandlungsarmen berichtet, wobei im Verumarm die Stuhlfrequenz höher war als im Placeboarm. Demzufolge hatten Studienteilnehmer im Verumarm ein höheres Potential eine Verbesserung der Stuhlfrequenz zu zeigen, als Studienteilnehmer im Placeboarm. Unter der

Annahme, dass die Messung zu Baseline im Verumarm zufälligerweise höhere Stuhlfrequenzen aufwies, könnten die beobachteten Veränderungen der Stuhlfrequenz auch der Regression zum Mittelwert geschuldet sein. Daneben muss die Gabe von Darmtherapeutika während der Behandlungsphase beachtet werden, die im Verumarm höher war als im Placeboarm. Dies könnte zu einer Verzerrung zugunsten der Studienmedikation geführt haben, sodass der wahre Effekt kleiner als der beobachtete Effekt sein könnte. Darüber hinaus existiert kein etablierter oder validierter Schwellenwert zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung der Stuhlfrequenz. Ein Unterschied von weniger als einem Stuhlgang pro Tag erscheint jedoch eher gering. Die klinische Relevanz muss daher im Kontext der Patientenpopulation, die zu Baseline durchschnittlich eine Stuhlfrequenz von 5 bis 6 Stuhlgängen pro Tag aufwies, kritisch abgewogen werden. Positiv ist die relative Vollständigkeit der Daten zur Stuhlfrequenz, d. h. geringer Umfang an fehlenden Werten, hervorzuheben.

Responderanalysen zur Stuhlfrequenz wurden nicht in die Bewertung einbezogen, da die gewählten Responsekriterien nicht nachvollziehbar ausgewählt wurden. Es ist unklar, warum der pU eine Veränderung um 30 % der Stuhlfrequenz oder um 1,5 Stuhlgänge pro Tag als patientenrelevant bzw. klinisch relevant erachtet. Eine Veränderung der Stuhlfrequenz unter die Definitionsschwelle für Diarrhö, d. h. weniger als 4 Stuhlgänge pro Tag, könnte eine mögliche Responseschwelle darstellen.

Die Ergebnisse der Endpunkte „Abdominalschmerz“, „Zwingender Stuhldrang“, „Übelkeit“ sowie „Adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms“ waren nicht statistisch signifikant. Der Umfang an fehlenden Werten für diese Endpunkte ist nicht berichtet. Zudem bilden diese Endpunkte lediglich das Auftreten und nur teils die Intensität der Morbidität ab. Häufigkeit und Dauer, welche ebenfalls patientenrelevante Dimensionen dieser Endpunkte sein können, wurden nicht erfasst.

Die EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ und „Schmerz“ als auch die Einzelitems zu Symptomen „Dyspnoe“, „Appetitverlust“ und „Obstipation“ zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Veränderungen in den beiden Studienarmen. Innerhalb der Behandlungsarme wurden stets mediane Veränderungen von weniger als 10 Punkten berichtet, sodass für die Mehrheit der Studienpopulation keine klinisch relevanten Veränderungen während der Behandlungsphase auftraten. Für die Symptomitems „Diarrhö“ und „Schlaflosigkeit“ zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den medianen Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen. Unterschiede im Symptom „Diarrhö“ fielen zugunsten und im Symptom „Schlaflosigkeit“ zuungunsten der Studienmedikation Telotristatethyl 250 mg tid aus. Jedoch wies keine dieser Differenzen eine klinische Relevanz nach Hedges' g auf. Mediane Veränderungen innerhalb eines Behandlungsarms waren lediglich im Verumarm für das Symptom „Diarrhö“ für die Mehrheit der Studienteilnehmer klinisch relevant. Es ist jedoch unklar, ob und in welchem Ausmaß Verzerrungen durch die Einnahme von Darmtherapeutika vorliegen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen der Stuhlfrequenz zugunsten der Einnahme von Telotristatethyl. Eine Einschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds von weniger als einem Stuhlgang pro Tag zwischen Placebo- und Verumarm ist aufgrund fehlender Relevanzschwellen nicht möglich. Klinisch relevante Veränderungen zeigten sich im Symptomitem „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 für die Mehrheit der Patienten, die mit der

Studienmedikation behandelt wurden. Im Vergleich zum Placeboarm war der Unterschied zwar statistisch, aber nicht klinisch relevant. Im Symptomitem „Schlaflosigkeit“ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Unterschied zuungunsten der Studienmedikation. Das Verzerrungspotential des EORTC QLQ-C30 wurde als niedrig eingeschätzt.

3.4 Lebensqualität

Die EORTC-QLQ-C30-Skalen bzw. Items zur Lebensqualität zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der medianen Veränderung zwischen beiden Studienarmen. Das krankheitsspezifische Modul GI.NET21 des EORTC QLQ zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen mit Ausnahme der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“, die sich zuungunsten der Studienmedikation im Vergleich zu Placebo veränderte. Dieser Unterschied war jedoch nach Hedges' g klinisch nicht relevant. Veränderungen innerhalb der Behandlungsarme waren für den EORTC QLQ-C30 nicht klinisch relevant oder konnten aufgrund einer fehlenden MID für den EORTC QLQ-GI.NET21 nicht eingeschätzt werden.

Es ist positiv hervorzuheben, dass die Rücklaufquoten der eingesetzten Instrumente zu allen drei Erhebungszeitpunkten bei über 70 % lagen. Die vorgelegten Daten erlauben lediglich eine Einschätzung der kurzfristigen Veränderung der Lebensqualität. Weitere Erhebungen zur Lebensqualität waren in der Studie TELESTAR nicht vorgesehen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigten sich bis auf der Skala „Krankheitsbedingte Sorgen“ keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten der Einnahme vom Telotristatethyl ist klinisch nicht relevant. In der Gesamtschau zeigten sich keine Unterschiede in der Lebensqualität zwischen der Einnahme von Telotristatethyl und Placebo.

3.5 Sicherheit

Die Einschätzung der Sicherheit basiert auf je 45 Patienten im Placebo- und Telotristatethyl-Arm der Studie TELESTAR und 26 Patienten im Placebo- und 25 Patienten im Telotristatethyl-Arm der Studie TELECAST.

In den zusammenfassenden Kategorien der UE zeigten sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

SUE traten in beiden Studien selten auf und zeigten numerische Unterschiede in den betreffenden SOC, die teils zugunsten, teils zuungunsten der Einnahme von Telotristatethyl 250 mg tid ausfielen.

Der Abbruch der Einnahme der Studienmedikation aufgrund von UE wurde von wenigen Patienten berichtet. Numerische Unterschiede in den SOC zwischen den Behandlungsarmen fielen teils zugunsten und teils zuungunsten der Studienmedikation Telotristatethyl aus.

UE von besonderem Interesse waren laut Studienprotokoll „Depressive Störungen“. Im Studienbericht wurden zusätzlich „Abweichungen der Leberenzyme“ und „Gastrointestinale Symptome“ als UE von besonderem Interesse berichtet.

In der Studie TELESTAR unterliegt das UE „Depression“ einem hohen Verzerrungspotential, da die Erfassung während der laufenden Studie begonnen wurde und somit wahrscheinlich nur für eine Teilpopulation eine vollständige Erhebung zu diesem Endpunkt vorliegt. In der Studie TELECAST trat bei zwei Patienten im Placebo- und einem Patienten im Verumarm eine depressive Störung auf.

„Abweichungen der Leberenzyme“ trat in beiden Studien jeweils nur unter Behandlung von Telotristatethyl 250 mg tid, aber nicht unter Placebo auf. Insgesamt berichteten acht Patienten (17,8 %) in der Studie TELESTAR und zwei Patienten (8,0 %) in der Studie TELECAST dieses UE. Am häufigsten traten UE als Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase in der Studie TELESTAR auf.

Bei je 40 % der Patienten (n=18) in den Behandlungsarmen der Studie TELESTAR und bei mehr als der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen der Studie TELECAST traten UE des Gastrointestinaltrakts auf. Am häufigsten wurde „Abdominalschmerz“ und „Übelkeit“ in der Studie TELESTAR berichtet. In der Studie TELECAST traten neben „Abdominalschmerz“, „Konstipation“ und „Abdominale Distention“ häufiger unter Telotristatethyl 250 mg tid als unter der Einnahme von Placebo auf.

In der Studie TELESTAR erlitten vier Patienten UE, die zum Tod führten, wovon drei Patienten dem Placebo- und ein Patient dem Verumarm zugeordnet war. In der Studie TELECAST traten keine UE auf, die zum Tod führten.

Mit Ausnahme der UE „Depressive Störungen“ in der Studie TELESTAR, zeigen alle Sicherheitsendpunkte ein niedriges Verzerrungspotential. Die Behandlungsdauer unterschied sich kaum zwischen den Studienarmen. Dies gilt sowohl für die Studie TELESTAR als auch für die Studie TELECAST. In beiden Studien wurden UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ berichtet. Ereignisse dieser Kategorien sind jedoch auch typische Symptome der hier betrachteten Grunderkrankung und wurden bereits als separate Endpunkte in der Kategorie Morbidität betrachtet. Es ist allerdings nicht möglich, einzelne Symptome wie Abdominalschmerz, Diarrhö oder Übelkeit aus den betreffenden SOC zu separieren. Eine Doppelbewertung ist vor diesem Hintergrund wahrscheinlich und nicht vermeidbar.

Die Studiendauer ist zur Einschätzung der mittel- und langfristigen Sicherheit von Telotristatethyl als zu gering anzusehen. Es können keine Aussagen zur Sicherheit von Telotristatethyl in der Dosierung 250 mg tid über einen Behandlungszeitraum von mehr als 12 Wochen getroffen werden. Insbesondere zur Einschätzung des Auftretens depressiver Störungen, als UE von besonderem Interesse, ist die Behandlungsdauer von 12 Wochen nicht ausreichend.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei niedrigem Verzerrungspotential traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den zusammenfassenden Kategorien der UE auf. Es zeigten sich numerische Unterschiede in verschiedenen SOC teils zugunsten, teils zuungunsten der Einnahme von Telotristatethyl 250 mg tid. „Abweichungen der Leberenzyme“, ein UE von besonderem Interesse, trat in beiden Studien nur bei Patienten im Verum- aber nicht im Placeboarm auf. UE des Gastrointestinaltrakts, ebenfalls ein UE von besonderem Interesse, traten in beiden Behandlungsgruppen bei 40 % oder häufiger auf. „Abdominalschmerz“ war das am häufigsten berichtete UE. Es ist jedoch unklar, inwiefern UE des Gastrointestinaltrakts auch Symptome der Grunderkrankung widerspiegeln.

Vor dem Hintergrund der kurzen Behandlungsphase und dem limitierten Stichprobenumfang erscheint eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von Telotristatethyl 250 mg tid nicht möglich.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Telotristatethyl (Xermelo®) ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie [10].

Die Nutzenbewertung von Telotristatethyl basiert auf der pivotalen Studie TELESTAR (LX1606.301) und der supportiven Studie TELECAST (LX1606.303). Die pivotalen Studie ist eine verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welche unter SSA-Therapie unzureichend kontrolliert sind. Die supportive Studie ist ebenfalls eine verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom. Die Studie TELECAST wird aufgrund von Abweichungen zur Zulassungspopulation lediglich zur Beurteilung der Sicherheit herangezogen. Der relevante Nachbeobachtungszeitraum beider Studien beträgt 12 Wochen.

Die Ergebnisse der Studien TELESTAR und TELECAST werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Telotristatethyl ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien TELESTAR (LX1606.301) und TELECAST (LX1606.301)

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Morbidität¹⁾		
Stuhlfrequenz in Stuhlgänge pro Tag Mediane Veränderung (min;max)	Placebo: -0,614 (-2,65;0,80) Telotristatethyl: -1,338 (-6,06;1,63)	↑↑ ²⁾
Mediane Differenz zw. Studienarmen [97,5%-KI], p-Wert	-0,812 [-1,256;-0,280], <0,001	
Abdominalschmerz	n.s. ³⁾	↔
Zwingender Stuhldrang	n.s. ³⁾	↔
Übelkeit	n.s. ³⁾	↔
Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms	n.s. ³⁾	↔
Veränderung der Symptome EORTC QLQ-C30 Mediane Differenz zw. Studienarmen [95%-KI], p-Wert	<u>Diarrhö⁴⁾</u> : -16,67 [-16,67;0,00], 0,037 <u>Schlaflosigkeit⁴⁾</u> : 16,67 [0,00;16,67], 0,013 <u>Verbleibende Skalen:</u> n.s. ³⁾	↑↑ ²⁾ ↓↓ ²⁾ ↔

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Lebensqualität¹⁾		
<i>Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30</i>	n.s. ³⁾	↔
<i>EORTC QLQ-GI.NET21</i> Mediane Differenz zw. Studienarmen [95%-KI], p-Wert	<u>Krankheitsbedingte Sorgen⁴⁾</u> : 16,67 [0,00;16,67], 0,013 <u>Verbleibende Skalen:</u> n.s. ³⁾	↓↓ ²⁾ ↔
Sicherheit		
<i>Schwere UE</i> Placebo vs. Telotristatethyl, n (%) RR [95%-KI]	TELESTAR: 8 (17,8) vs. 6 (13,3) 0,75 [0,28;1,99] TELECAST: 1 (3,8) vs. 3 (12,0) 3,12 [0,35;28,03]	↔ ↔
<i>SUE</i> Placebo vs. Telotristatethyl, n (%) RR [95%-KI]	TELESTAR: 7 (15,6) vs. 7 (15,6) 1,00 [0,38;2,62] TELECAST: 5 (19,2) vs. 1 (4,0) 0,21 [0,03;1,66]	↔ ↔
<i>UE, das zum Studienabbruch führte</i> Placebo vs. Telotristatethyl, n (%) RR [95%-KI]	TELESTAR: 7 (15,6) vs. 2 (4,4) 0,28 [0,63; 1,30] TELECAST: 1 (3,8) vs. 2 (8,0) 2,08 [0,20;21,52]	↔ ↔
<i>UE, das zum Tod führte</i> Placebo vs. Telotristatethyl, n (%) RR [95%-KI]	TELESTAR: 3 (6,7) vs. 1 (2,2) 0,33 [0,04;3,09] TELECAST: keine Ereignisse	↔
<u>UE von besonderem Interesse</u>		
<i>Psychiatrische Störung</i> Placebo vs. Telotristatethyl, n (%)	TELESTAR: 3 (6,7) vs. 4 (8,9) TELECAST: 2 (7,7) vs. 1 (4,0)	n.b.
<i>Abweichungen der Leberenzyme</i> Placebo vs. Telotristatethyl, n (%)	TELESTAR: 0 vs. 8 (17,8) TELECAST: 0 vs. 2 (8,0)	n.b.
<i>UE des Gastrointestinaltrakts⁴⁾</i> Placebo vs. Telotristatethyl, n (%)	TELESTAR: 18 (40,0) vs. 18 (40,0) TELECAST: 15 (57,7) vs. 16 (64,0)	n.b.

¹⁾ Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität war lediglich die Studie TELESTAR bewertungsrelevant.

²⁾ Unklare klinische Relevanz.

³⁾ Unterschiede zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

⁴⁾ Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität bzw. höhere Morbidität.

⁵⁾ Von dieser Kategorie sind auch Symptome der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö umfasst.

Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire;
KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant p>0,05; n.b.: nicht berechnet; RR: Risk Ratio; (S)UE: (Schwerwiegende/s)
Unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. Gastroenterologie: Diarrhö. In: Herold G (Ed). Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Leun: Herold; 2015. S. 457.
2. **Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC.** Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas* 2012;41(3):461-466.
3. **Davies AH, Larsson G, Ardill J, Friend E, Jones L, Falconi M, et al.** Development of a disease-specific Quality of Life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(4):477-484.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Xermelo: European public assessment report EMEA/H/C/003937/0000 [online]. 20.07.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 15.11.2017]. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003937/WC500237110.pdf.
5. **Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD.** Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):691-703.
6. **Fröjd C, Larsson G, Lampic C, von Essen L.** Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours. A longitudinal, prospective, and comparative study. *Health Qual Life Outcomes* [online]. 2007;Apr 11;5(18). URL: <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-5-18>.
7. **Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S.** Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589-597.
8. **Ipsen Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Telotristatethyl (Xermelo); Modul 3 A; Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [unveröffentlicht]. 2017.
9. **Ipsen Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Telotristatethyl (Xermelo); Modul 4 A; Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie [unveröffentlicht]. 2017.
10. **Ipsen Pharma.** Xermelo 250 mg Filmtabletten [online]. 2017. [Zugriff: 15.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. **Jensen PM.** The validity and reliability of pain measures for use in clinical trials in adults: review paper written for the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) meeting, April 12-13, 2003 [online]. Washington, DC (USA): IMMPACT; 2003. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: http://www.immpact.org/static/meetings/Immpact2/background/Jensen_review.pdf.
12. **Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, et al.** Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(1):14-23.

13. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.** Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;87(4):330-337.
14. **Lexicon Pharmaceuticals.** 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: study 1-303-CS; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
15. **Lexicon Pharmaceuticals.** 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: study 1-303-CS; clinical study report; appendices; 16.1.1 protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2017.
16. **Lexicon Pharmaceuticals.** 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: study 1-303-CS; clinical study report; appendices; 16.1.9 statistical methods [unveröffentlicht]. 2017.
17. **Lexicon Pharmaceuticals.** 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: study 1-301-CS; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
18. **Lexicon Pharmaceuticals.** 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: study 1-301-CS; clinical study report; appendices; 16.1.1 protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2017.
19. **Lexicon Pharmaceuticals.** 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: study 1-301-CS; clinical study report; appendices; 16.1.9 statistical methods [unveröffentlicht]. 2017.
20. **Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD.** Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128(6):1717-1751.
21. **Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B.** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(4):909-918.
22. **Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group EGW.** Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii124-130.
23. **Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA.** Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 2017;19(12):991-1002.

24. **Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J.** Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res* 1994;3(5):353-364.
25. **Pearman TP, Beaumont JL, Cella D, Neary MP, Yao J.** Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden. *Support Care Cancer* 2016;24(9):3695-3703.
26. **Rinke A, Arnold R.** Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 2014;32:2-13.
27. **Schott M, Kloppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA.** Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(18):305-312.
28. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Xermelo (telotristat ethyl): application number 208794Orig1s000: medical review(s) [online]. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 15.11.2017]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208794Orig1s000MedR.pdf.
29. **Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al.** One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-3072.