

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

5. Februar 2018

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V

Telotristat

veröffentlicht am 15. Januar 2018
Vorgangsnummer 2017-10-15-D-318
IQWiG Bericht Nr. 581

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Telotristatethyl (Xermelo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Diarrhoe
 4. 3. 2. 2. Ansprechrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur symptomatischen Therapie der Diarrhoe bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom. Telotristatethyl (Xermelo®) ist ein Tryptophanhydroxylase-Hemmer. Es ist zugelassen in Kombination mit Somatostatin-Analoga zur Therapie der Karzinoid-induzierten Diarrhoe bei Patienten, deren Symptomatik durch Somatostatin-Analoga allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status selbst den Bericht erstellt. Er konstatiert positive Effekte bei Parametern der klinischen Symptomatik, negative Effekte bei Nebenwirkungen und Parametern der Lebensqualität. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Telotristatethyl

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Karzinoid-Syndrom	-	beträchtlich	-	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Telotristat Ethyl ist ein peripherer Serotoninsynthesehemmer, der in 2 multizentrischen Phase II-Studien und 2 internationalen multizentrischen Phase III Studien eine Wirksamkeit bei Patienten mit unter Somatostatinanaloga (SSA) refraktärem Karzinoid-Syndrom gezeigt hat.
- Die Wirksamkeit bestand in einer statistisch signifikanten Senkung der Stuhlfrequenz (Median 0,8 Stühle) und des Markerhormons 5HIES in den randomisierten Studien. Bzgl. Flush-Symptomatik wurde kein signifikanter Effekt im Vergleich zu Placebo erzielt.
- Einzelne Patienten profitierten spürbar in ihrer Lebensqualität.
- Telotristatethyl ist gut verträglich. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren in den Verum-Armen seltener als im Placebo-Arm. In der Telestar-Studie haben 87% der Studienpatienten die Behandlung nach den 12 Wochen fortgesetzt, in der TELECAST-Studie 88%.

Telotristatethyl ist das erste Arzneimittel, das in randomisierter Studie bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom und ungenügendem Ansprechen auf Somatostatin-Analoga zu einer signifikanten Reduktion der belastenden Diarrhoe führt.

2. Einleitung

Neuroendokrine Tumore (NET) sind ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Sie können in unterschiedlichen anatomischen Regionen auftreten. Früher wurden neuroendokrine Tumore als sehr selten angesehen. In den letzten Jahrzehnten ist das Bewusstsein für die klinische Symptomatik und für die pathohistologischen Charakteristika gewachsen, so dass NET zunehmend diagnostiziert werden.

Im frühen Krankheitsstadium ist der Therapieanspruch kurativ, Therapie der Wahl ist die Operation. Etwa 20% der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren entwickeln ein Karzinoid-Syndrom mit schwerer Diarrhoe, Flush-Symptomatik, abdominalen Schmerzen und als Spätkomplikation eine Dysfunktion der Herzklappen mit Rechtsherzinsuffizienz.

3. Stand des Wissens

Die Diarrhoe gehört zu den am stärksten belastenden Symptomen des Karzinoid-Syndroms. Sie hat sowohl Auswirkungen auf das körperliche Wohlbefinden als auch auf psychosoziale Funktionen. Eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie spielt Serotonin. Serotonin wird zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES, engl. 5-HIAA) metabolisiert. 5-HIES wird im Urin ausgeschieden und ist ein geeigneter Marker zur Überwachung des Verlaufs eines Karzinoid-Syndroms. Hohe Serotonin-Spiegel, gemessen durch 5-HIES-Spiegel im Urin, korrelieren mit schwerem Karzinoid-Syndrom, Herzinsuffizienz und ungünstiger Prognose.

Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinoid-Syndrom ist die Gabe von Somatostatin Analoga [1, 2]. Sie wurde Mitte der 80er Jahre eingeführt. Diese stehen in kurz- und in langwirksamer Form als Arzneimittel zur Verfügung. Somatostatin Analoga binden an die Somatostatin-Rezeptoren, vor allem Subtyp 2. In der ersten Studie mit kurz wirksamem Somatostatin, 3mal täglich injiziert, sprachen 88% der Patienten an. Später hat sich eine langwirksame Form von Octreotid durchgesetzt, sie muss 1mal monatlich appliziert werden [3]. Weitere wirksame Formen sind Lanreotid und Pasireotid, letzteres ist in dieser Indikation nicht zugelassen.

Etwa 20% der Patienten sprechen primär nicht auf Somatostatin-Analoga an. Bei anderen kann im Krankheitsverlauf, auch nach Jahren, eine Resistenz mit Wiederauftreten der Karzinoid-Symptomatik auftreten, oder diese sich im Rahmen eines Tumorprogresses erstmals oder erneut manifestieren.

Tabelle 2: Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Symptomatik unter Therapie mit Somatostatin-Analoga

Studie, Erstautor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Stuhlfrequenz ²	Ansprechen ³	ÜL ⁴
TELESTAR Kulke, 2017 [4] Dossier	Stuhlfrequenz ≥ 4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 250 mg	90	-0,81 ⁵ p < 0,001	20 vs 44	n. s.
TELESTAR Kulke, 2017 [4] Dossier	Stuhlfrequenz ≥ 4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 500 mg	90	-0,69 ⁵ p < 0,001	20 vs 42	n. s.
TELECAST Pavel, 2018 [5] Dossier	Stuhlfrequenz <4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 250 mg	51	-0,45 ⁵		n. s.
TELECAST Pavel, 2018 [5] Dossier	Stuhlfrequenz <4/Tag	Placebo	Telotristatethyl 500 mg	51	0,60 ⁵		n. s.

¹ N – Anzahl Patienten; ² Stuhlfrequenz – durchschnittliche Änderung über 12 Wochen, ³ Ansprechen – Reduktion der Stuhlfrequenz um ≥30% über ≥50% der Studiendauer, in %; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

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

4. Dossier und Bewertung von Telotristatethyl

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine therapeutische Option bei Patienten mit zunehmender Diarrhoe unter Somatostatin-Analoga ist die Erhöhung der Dosis. Dieses Vorgehen ist individuell. Eine Standardtherapie bei Nicht-Ansprechen auf Somatostatin-Analoga gibt es nicht. Zugelassen ist Interferon- α , das aber aufgrund der häufigen und belastenden Nebenwirkungen nur wenig eingesetzt wird. Angemessene Vergleichstherapie ist Placebo, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudien.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung sind TELESTAR und TELECAST, zwei internationale, multizentrische randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studien. Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5]. Als weitere Daten stehen die Ergebnisse von 2 Phase-II-Studien zur Verfügung [6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit war nicht Endpunkt der Zulassungsstudien. In TELESTAR traten insgesamt 4, in TELECAST traten keine Todesfälle auf.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Diarrhoe

Primärer Endpunkt der Studie war eine Senkung der Stuhlfrequenz, dieser Endpunkt wurde erreicht. Obwohl der Effekt auf die Stuhlfrequenz mit im median 0,8 Stühlen weniger als im Placeboarm numerisch gering ist, profitieren einzelne Patienten spürbar in ihrer Lebensqualität wie z.B. in Interviews im Rahmen der amerikanischen Phase II Studie dokumentiert wurde [8]. Aus der Sicht eines Patienten kann diese Verringerung der Stuhlfrequenz den Unterschied zu einem lebenswerten Leben ausmachen. Es kann z.B. den Unterschied zwischen Fähigkeit und Unfähigkeit zur Reisen oder Arbeiten ausmachen. Somit ist der Effekt zwar numerisch gering, aber kann für einen einzelnen Patienten von enormer Bedeutung sein.

4. 3. 2. 2. Ansprechrate

Das Ansprechen war definiert als Reduktion der Stuhlfrequenz um $\geq 30\%$ über $\geq 50\%$ der Studiendauer. Diese wurde in 250mg-Studienarm bei 44% vs 20% der Patienten im Placebo-Arm erreicht.

In den Telotristatethyl-Armen kam es zu einer signifikanten Senkung der 5-HIES-Spiegel ($p < 0,001$).

A4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren selten. Bei den schweren Nebenwirkungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und dem 250mg-Verum-Arm. Insgesamt

traten unter Telotristatethyl häufiger asymptomatische Erhöhungen der Transaminasen und Übelkeit auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag in TELESTAR mit 4,4% im Verum-Arm niedriger als mit 15,6% im Placebo-Arm, TELECAST bei 8% im Verum- versus 3,8% im Placebo-Arm.

In der TELESTAR-Studie haben 87% der Studienpatienten die Behandlung nach den 12 Wochen fortgesetzt, in der TELECAST-Studie 88% in der OLE. Dies spiegelt die gute Verträglichkeit des Medikamentes wieder.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GI.NET21 erhoben. Bei der Diarrhoe zeigte sich eine Verbesserung zugunsten von Telotristatethyl, bei Schlaflosigkeit und bei krankheitsbezogenen Sorgen eine Verschlechterung zuungunsten von Telotristatethyl. Insgesamt zeigten sich wenige Unterschiede zwischen den Verum- und den Placeboarm.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. In der zusammenfassenden Darstellung werden die Reduktion der Stuhlfrequenz als positive Effekte, Schlaflosigkeit und vermehrte krankheitsbedingte Sorgen als negative Effekte bewertet. Die Parameter Ansprechen und Reduktion der 5-HIES-Ausscheidung werden nicht bewertet.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Karzinoid-Syndrom ist eine sehr belastende Erkrankung. Die Einführung von Somatostatin-Analoga vor etwa 30 Jahren hatte die Therapie grundlegend geändert. Jedoch sprechen nicht alle Patienten auf Somatostatin-Analoga an, anderen werden refraktär im Verlauf der Erkrankung. Besonders belastend für psychische und soziale Funktion ist die Diarrhoe.

Telotristatethyl führt zu einer signifikanten Senkung der Stuhlfrequenz. Das individuelle Ansprechen ist unterschiedlich. In der derzeit im Freigabeprozess befindlichen DGVS-Leitlinie wird bei trotz Somatostatin-Analoga-Therapie weiter bestehendem Karzinoid-Syndrom als erste Option eine (off-label) Dosiserhöhung der SSA genannt, als weitere Option bei Diarrhoe im Rahmen des Karzinoid-Syndromes die Gabe von Telotristat. Die amerikanischen Kollegen sehen den Einsatz von Telotristat in den aktuellen NANETS-Leitlinien [9] sogar vor der Dosiserhöhung der SSA.

Ein relevanter Parameter ist die Senkung der 5-HIES als relevantem Biomarker. Die Bestimmung der 5HIES als best-etabliertem Marker des Karzinoid-Syndromes wird in allen Leitlinien zu Neuroendokrinen Tumoren empfohlen, z.B. in den europäischen Leitlinien [1, 2]. Die 5HIES korreliert mit dem Risiko für das Auftreten einer prognostisch ungünstigen Karzinoid-Herzerkrankung (Hedinger Syndrom) [10-14]. Eine Senkung der Spiegel könnte mit einem geringeren Risiko für eine Karzinoidherzerkrankung einhergehen. Dies sollte in zukünftigen Studien evaluiert werden. Obwohl dieses bislang nicht sicher belegt ist, schlagen die NANETS-Leitlinien einen möglichen Einsatz von Telotristat bei Zeichen einer beginnenden Karzinoid-Herzerkrankung und erhöhten Hormonwerten vor [9].

7. Literatur

1. Niederle B, Pape UF, Costa F et al.: ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 103:125-138, 2016. DOI: [10.1159/000443170](https://doi.org/10.1159/000443170)

2. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK et al.: ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology* 105:310-319, 2017. DOI: [10.1159/000458155](https://doi.org/10.1159/000458155)
3. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al: Treatment of the malignant carcinoid syndrome: Evaluation of a long-acting somatostatin analog. *N Engl J Med* 315:663-666, 1986. DOI: [10.1056/NEJM198609113151102](https://doi.org/10.1056/NEJM198609113151102)
4. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME et al.: Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 35:14-23, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.69.2780](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2780)
5. Pavel ME, Gross DJ, Benavent M et al.: Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018. Epub 2018/01/12. DOI: [10.1530/ERC-17-0455](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0455)
6. Pavel M, Hörsch D, Caplin M et al.: Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1511-1519, 2015. DOI: [10.1210/jc.2014-2247](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2247)
7. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A et al.: Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 21:705-714, 2014. DOI: [10.1530/ERC-14-0173](https://doi.org/10.1530/ERC-14-0173)
8. Gelhorn HL, Kulke MH, O'Dorisio T et al.: Patient-reported Symptom Experiences in Patients With Carcinoid Syndrome After Participation in a Study of Telotristat Etiprate: A Qualitative Interview Approach. *Clin Ther* 38:759-768, 2016. Epub 2016/03/31. DOI: [10.1016/j.clinthera.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.002)
9. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM et al.: The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 46:707-714, 2017. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000850](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000850)
10. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM et al.: Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 97:1609-1615. DOI: [10.1002/cncr.11226](https://doi.org/10.1002/cncr.11226)
11. Dobson R, Burgess MI, Banks M et al.: The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 8:e73679. DOI: [10.1371/journal.pone.0073679](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073679)
12. Møller JE, Connolly HM, Rubin J et al.: Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 348:1005-1015, 2003. DOI: [10.1056/NEJMoa021451](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021451)
13. Lundin L, Norheim I, Landelius J et al.: Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 77:264-269, 1988. PMID: [2448062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448062/)
14. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D et al.: Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 107:1221-1226, 2011. DOI: [S0002-9149\(10\)02729-3](https://doi.org/S0002-9149(10)02729-3)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Thomas Mathias Gress (Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin, SP Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und Infektiologie, Marburg), Dr. Anja Rinke (Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin, SP Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und Infektiologie, Marburg), PD Dr. M. Sinn (Charité Universitätsmedizin Berlin, Hämatologie/Onkologie/Tumorimmunologie, Campus Virchow, Berlin) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, Hämatologie/Onkologie/Tumorimmunologie, Campus Virchow, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. Frank Lammert
Präsident



Prof. Dr. Britta Siegmund
Vorstand Leitlinien und
Stellungnahmen


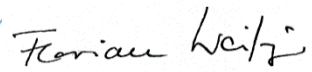
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand