

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

## **hier: Wirkstoff Telotristatethyl**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 19. Februar 2018  
von 14.22 Uhr bis 15.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ipsen Pharma GmbH**:

Frau Dr. Helbig  
Herr Schulz  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Dr. Wilke

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)**:

Herr Dr. Pape

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie erneut und mit unverminderter Herzlichkeit zu unserer Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Xermelo, Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer SSA-Therapie; Nutzenbewertungsverfahren auf Basis der Dossierbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018, weil wir es mit einem Orphan zu tun haben. Pharmazeutischer Unternehmer Ipsen; wir hatten ja heute Morgen schon die erste Anhörung in einem anderen Verfahren. Stellungnahmen haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer, also Ipsen, abgegeben die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, als Kliniker Frau Dr. Rinke vom DNETS-Zentrum Marburg, Professor Dr. Hörsch von der Zentralklinik Bad Berka GmbH, Herr Dr. Pape von der Charité und Frau Professor Pavel aus Erlangen, als Verbände haben Stellungnahmen abgegeben der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e.V. als Patientenorganisation. Heute sind hier für Ipsen Frau Dr. Helbig, Herr Schulze, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Wilke, dann sind hier Herr Dr. Pape, Herr Professor Wörmann sowie Herr Rasch und Herr Werner. Keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist. Wir führen wie üblich Wortprotokoll, deshalb bitte Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und immer das Mikrofon benutzen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, das Wort zu ergreifen, danach werden wir uns in einer Frage-und-Antwort-Runde mit möglichen Problemstellungen beschäftigen, die sich aus der Dossierbewertung und aus dem, was Sie jetzt vortragen, ergeben. Für mich ist interessant folgende Frage an die Kliniker: Gibt es einen Schwellenwert für die klinische Relevanz einer Stuhlfrequenz und wenn ja, welchen? Herzlichen Glückwunsch, da sind wir endlich einmal da, wo wir hinwollten. Dann stellt sich natürlich die Frage, wie das Sicherheitsprofil von Xermelo eingeschätzt wird. Gibt es bereits weitere Daten zum Sicherheitsprofil und zur Langzeitsicherheit? Aber zunächst der pU. Wer macht das? Herr Wilke bitte.

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Zunächst, bevor ich anfangen: Wir stellen das Eröffnungsstatement gerne für die Protokollanten zur Verfügung im Nachgang. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung von Xermelo mit dem Wirkstoff Telotristatethyl. Zunächst würde ich gerne noch einmal kurz meine Kollegen vorstellen: Herrn Dr. Carsten Schwenke für die Themen zur Methodik und Statistik, Frau Dr. Dorit Helbig zu meiner Rechten aus der Medizin, sowie Herrn Ingo Schulze, den Leiter für den Geschäftsbereich Endokrinologie und heute für die versorgungsrelevanten Fragestellungen anwesend. Mein Name ist Dr. Alexander Wilke, ich leite den Bereich Market Access bei Ipsen. Einige Diskussionspunkte, Herr Professor Hecken, haben Sie ja bereits genannt. Die aus unserer Sicht wesentlichen offen gebliebenen Punkte in der frühen Dossierbewertung durch den G-BA waren die klinische Relevanz der gezeigten Wirksamkeitsergebnisse, die Daten zur Sicherheit sowie die Auswirkung von Xermelo auf die Lebensqualität der Patienten. Um diese Fragen beantworten zu können, ist es essentiell, dass wir die klinischen Ergebnisse von Xermelo im Kontext der Erkrankung bzw. des betroffenen Patienten sowie der aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen betrachten. Daher möchte ich gerne in den nächsten Minuten auf folgende Punkte eingehen: Erstens möchte ich Sie kurz in die Indikation und das Krankheitsumfeld unserer Patienten einführen, zweitens den bestehenden Therapie- bzw. Versorgungsbedarf in dieser Indikation erläutern und drit-

tens zum Schluss noch auf die aus unserer Sicht relevanten, den Zusatznutzen begründenden Aspekte für Xermelo herausstellen.

Zu erstens, dem Krankheitsumfeld unserer Patienten: Die Erkrankung, über die wir heute sprechen, ist das Karzinoid-Syndrom. Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptomkomplex mit schweren und dauerhaft auftretenden Symptomen, die durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumoren entstehen. Dabei stellt die hormonell induzierte Diarrhö für die Patienten das Leitsymptom mit höchster Patientenbelastung dar. Weitere Symptome des Karzinoid-Syndroms sind Flush-Anfälle sowie Krämpfe; mittel- bis langfristig besteht das Risiko, dass sich ein sogenanntes Hedinger-Syndrom, das Karzinoid-Herz, entwickelt, das mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist. Das bedeutet, diese Patienten haben eine enorme Krankheitslast. Sie leiden nicht nur an ihrer Krebserkrankung, dem neuroendokrinen Tumor, sondern zusätzlich auch an den schweren Symptomen des Karzinoid-Syndroms. Bis zu zehn Stuhlgänge pro Tag sind bei einem unkontrollierten Karzinoid-Syndrom gar keine Seltenheit.

Für diese eben beschriebenen Patienten heißt das konkret, dass der Alltag durch die Symptome maßgeblich eingeschränkt ist sowohl im Beruf, bei der Freizeitgestaltung oder auch im gesamten sozialen Umfeld. Sie alle haben bestimmt schon einmal eine viral bedingte oder lebensmittelbedingte Durchfallerkrankung durchgemacht. Sie wissen damit, wie Sie sich in der Krankheitsphase gefühlt haben und wie eingeschränkt Sie in dieser relativ kurzen Zeit waren. Unsere Patienten mit einem hormoninduzierten Karzinoid-Syndrom leiden allerdings nicht nur temporär, sondern dauerhaft, jeden Tag, ein Leben lang. Damit ist nachvollziehbar, wie sehr diese Patienten im Alltag eingeschränkt sind, wenn selbst kleinere Strecken zum Einkaufen geplant und an der Erreichbarkeit von Toiletten ausgerichtet werden müssen. Längere berufliche oder private Reisen mit dem Auto oder Flugzeug stellen aufgrund der Erreichbarkeit von Toiletten immense Herausforderungen für diese Patienten dar und werden sicherheitshalber eher vermieden. Somit kann das Karzinoid-Syndrom zu einer starken Isoliertheit führen. Ich habe mich gerade des Beispiels der viralen oder lebensmittelbedingten Durchfallerkrankung bedient, um Ihnen die Belastung der Patienten greifbarer zu machen. Ich möchte allerdings an dieser Stelle explizit darauf hinweisen, dass der Pathomechanismus zwischen klassischen und hormoninduzierten Durchfallerkrankungen gänzlich unterschiedlich ist. Die therapeutischen Herausforderungen bei der symptomatischen Behandlung Karzinoid-Syndrom-bedingter Durchfälle sind ungleich schwieriger und bedürfen einer spezifischen patientenindividuellen zielgerichteten Therapie.

Zu zweitens, dem Therapie- und Versorgungsbedarf: Die Erstlinientherapie des Karzinoid-Syndroms besteht in der Gabe von Somatostatin-Analoga. Im Schnitt vermag diese Therapieoption die tägliche Stuhlfrequenz um etwa ein bis zwei Stuhlgänge zu reduzieren, allerdings kann bei circa 20 bis 40 Prozent der Patienten initial oder im Lauf der Erkrankung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden. Für eben diese nicht ausreichend therapierten Patienten ist das derzeitige therapeutische Portfolio der Ärzte zur Therapie des Karzinoid-Syndroms äußerst beschränkt. Der Leidensdruck dieser Patienten ist so groß, dass sie sich sogar risikoreichen und invasiven Therapieversuchen unterziehen. Dazu zählen operative Eingriffe, lokal-ablative Verfahren und nuklearmedizinische Therapien. Die einzige zugelassene Therapie ist die Interferon-Therapie, die allerdings aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils kaum Anwendung in der Praxis findet. Die häufiger angewendeten SSA-Dosissteigerungen sind nicht zugelassen. Die bestehenden Limitationen der therapeutischen Option stellen für die ohnehin leidenden Patienten eine zusätzliche Belastung dar. Hier besteht eindeutig ein medizinischer Versorgungsbedarf nach einer wirksamen, sicheren und risikoarmen Therapie.

Zu drittens, dem Zusatznutzen von Xermelo. Xermelo wurde eigens zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms entwickelt. Xermelo ist ein Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase, einem Enzym der Serotoninbiosynthese, und zugelassen zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kom-

bination mit einer Somatostatin-Analoga-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie. Xermelo stellt bei unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie aufgrund seines Wirkmechanismus die einzige spezifisch auf den Pathomechanismus des Karzinoid-Syndroms abzielende Substanz dar. Die Spezifität der Behandlung lässt sich auch an der signifikanten Senkung des 5-HIES ablesen. 5-HIES gilt als bestetablierter Biomarker des Karzinoid-Syndroms und wird in allen Leitlinien zu neuroendokrinen Tumoren zur Bestimmung empfohlen, zum Beispiel in den europäischen Leitlinien zu NET. Erste Erkenntnisse deuten auf eine Korrelation zwischen dem 5-HIES-Spiegel und einem möglicherweise geringeren Risiko für Karzinoid-Herzkrankungen hin.

Lassen Sie mich nun auf die wesentlichen, aber bisher offen gebliebenen Aspekte der frühen G-BA-Bewertung kommen.

Zum Thema klinische Relevanz der Wirksamkeitsergebnisse: Der G-BA stellte die klinische Relevanz der Ergebnisse auf dem primären Endpunkt der Zulassungsstudie, nämlich die „Stuhlfrequenz in Stuhlgängen pro Tag“ infrage. Xermelo zeigte hier eine mediane Differenz versus Placebo von 0,8 Reduktionen der Stuhlgänge pro Tag. Diese Zahl wird im Kontext weiterer Studienergebnisse aussagekräftiger. So betrug der Unterschied nach zwölf Wochen im Mittel zur Baseline bereits 1,7 Stuhlgänge pro Tag. Die maximale dokumentierte Reduktion der Stuhlfrequenz betrug sechs Stuhlgänge pro Tag zu Woche 12 und Xermelo zeigte damit ähnliche Ergebnisse bei der Reduktion der Stuhlfrequenz in der Zweitlinientherapie wie die SSA in der Erstlinientherapie. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass es sich bei den von Xermelo erreichten Reduzierungen der Stuhlfrequenzen um zusätzliche Reduzierungen, ergänzend zur SSA-Therapie, handelt. Daher sind diese Ergebnisse aus unserer Sicht fraglos klinisch relevant einzuschätzen.

Der Patient in unserer Zulassungsstudie hatte im Schnitt sechs Stühle pro Tag, das bedeutet, dass er circa alle zwei bis drei Stunden seine Tagesaktivitäten unterbrechen musste. Jede weitere Reduzierung der Stuhlfrequenz bedeutet für den Patienten einen zusätzlichen Gewinn an Planungssicherheit in seinem täglichen Leben und kann damit nur klinisch relevant sein. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Stuhlgangsreduktion bestätigt sich auch in den numerischen Vorteilen und positiven Trends, die Xermelo hinsichtlich weiterer mit dem Karzinoid-Syndrom assoziierten Symptome wie Flush oder Symptomlinderung zeigte.

Zum Thema Sicherheit: Xermelo zeigte sich in der zwölfwöchigen Studienphase als sicheres und gut verträgliches Medikament. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden gleichermaßen in der Safety-Extension-Studie über 35 Wochen für die 500 mg-Wirkstärke mit Xermelo bestätigt. Wir gehen davon aus, dass dieses Sicherheitsprofil auch für die niedrigere Dosierung von 250 mg als konservative Abschätzung übertragbar ist.

Lassen Sie mich Ihnen danken, dass ich Ihnen einige Einblicke in das Krankheitsbild geben durfte, und was es für den Patienten bedeutet, warum jede einzelne weitere Stuhlreduzierung für den Patienten klinisch relevant ist, warum es wichtig ist, mit Xermelo eine spezifische wirksame und sichere Therapie für das unzureichend kontrollierte Karzinoid-Syndrom zu haben und so dem Patienten andere, risikoreiche Therapieversuche zu ersparen. Zusammenfassend sind wir der Meinung, dass aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Abschwächung schwerwiegender Symptome ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wilke, für diese Einführung. – Herr Lenzen.

**Herr Lenzen:** Die EMA hält ja in ihrem Assessment Report als kurze Zusammenfassung für Xermelo fest für den primären Endpunkt: „effect size small, considerably below recommendation in scientific advice, clinical relevance of effect size currently unclear“. Für die Fallzahlplanung für Ihre Studie TELESTAR sind Sie von einer MCID von 1,5 Stuhlgängen pro Tag ausgegangen. Könnten Sie die Evidenz oder die Rationale für diese Schwelle einmal darlegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Helbig bitte.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Ich muss noch einmal nachfragen: Welche Schwelle war genau genannt? Entschuldigen Sie bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 1,5 in der Studienplanung.

**Herr Lenzen:** Es geht um die Fallzahlplanung für den primären Endpunkt und da um die Schwelle von 1,5 Durchfällen pro Tag als klinische Relevanzgrenze. Auf den ist Ihre Studie ja gepowert, oder habe ich das falsch verstanden?

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Darf ich die Frage weitergeben an Herrn Schwenke?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Sie dürfen an irgendjemanden weitergeben.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Dann habe ich die Frage richtig verstanden. Also es geht letztendlich um die Stichpunktplanung für die Studie selbst. In der Tat ist es so, dass diese 1,5 Stuhlgänge ja keine Grenze sind, sondern das, was angenommen wird, was man erreichen möchte, und anhand dessen wird die Studiengröße geplant. Die Studiengröße wird in der Regel ja so geplant, dass man immer noch, selbst wenn man die 1,5 Stuhlgänge in der Studie selbst nicht erreicht, noch zu einer Signifikanz kommt. Es kommt ja darauf an, was die klinisch relevante Grenze ist, und das sind nicht zwangsläufig diese 1,5 Stuhlgänge, die man in der Studie annimmt. Was wir hier in der Studie gesehen haben, das hat Herr Wilke auch schon gesagt: Wir sehen eine Differenz von -0,8 Stuhlgängen im Vergleich zu Placebo, insgesamt eine Reduktion um 1,7 Stuhlgänge, was eben dem entspricht, was bei der SSA-Therapie alleine bei den Patienten, wo die SSA-Therapie gut wirkt, auch zu finden ist. Das heißt, das ist eine Grenze, die wir erwarten können. Wir sehen aber auch in der Studie einen relativ großen Placeboeffekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, bitte schön, Herr Lenzen.

**Herr Lenzen:** Dann stellt sich natürlich im nächsten Schritt direkt die Frage: Wie klinisch relevant ist eigentlich überhaupt diese Reduktion um 0,8? Um vielleicht auch diese Zahl noch einmal etwas zu relativieren: Im EPAR hatten Sie noch eine Adjustierung für den Baseline-Wert vorgelegt, der sich in den beiden Armen – hier 250 mg versus Placebo – deutlich unterschied. Die Patienten, die das Verum bekommen haben, haben doch ein ganzes Stück mehr Durchfälle im Durchschnitt bekommen. Und wenn man sich diese Baseline-adjustierte Ancova-Analyse anschaut, ist der Unterschied auf einmal nur noch -0,6, also das scheint mir durchaus ein kleiner Effekt zu sein. Vielleicht können Sie und die klinischen Stellungnehmer dazu einmal etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Helbig.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Von Relevanz, um diesen Wert einschätzen zu können, ist es auch wichtig, dass wir nicht nur den Mittelwert uns anschauen von der 12-Wochen-Doppelblindphase, sondern auch zu einem späteren Zeitpunkt, zum Beispiel die Woche 12, zu der die doppelblinde Phase beendet war; denn wir wissen, dass Xermelo nicht mit Tag 1 oder 2 oder auch in Woche 1 bereits die volle Wirkung entfaltet. Aufgrund dessen kann man natürlich auch nicht diesen Mittelwert einzig anschauen, um die klinische Relevanz einschätzen zu können. Also die Reduktion ist tatsächlich in der 250 mg-Gruppe in Woche 12 mit 1,7 Stuhlgängen pro Tag. Das ist eine sehr große Zahl, weil wir wis-

sen, dass wir von den Somatostatin-Analoga in den Studien Werte haben von einer Stuhlreduktion von 1 Stuhlgang bis 1,8, je nach Studiendesign, oder eben sogar noch Zusatzmedikation. Wir müssen wohlgerne sehen, dass wir hier in einem klinischen Setting sind, wo die Patienten SSA-Therapie bekommen, eine fortgeschrittene Erkrankung haben, gegebenenfalls wirklich in diesen Studien auch eine höhere Tumormasse, zum Teil eine deutlich höhere Tumormasse, so wissen wir es aus der Praxis, so dass also die klinische Relevanz sehr deutlich und klar ausgedrückt ist mit dieser Zahl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur klinischen Relevanz Herr Wörmann, Herr Pape.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir weichen jetzt ein bisschen ab von dem, was wir eben diskutiert haben. Hier sind wir ziemlich nah am Patienten dran, beim follikulären Lymphom haben wir vorhin diskutiert, wie nah wir an der Symptomatik dran sind. Die Betroffenheit ist eben schon sehr intensiv dargestellt worden; ich habe mir gerade eben überlegt, ob Lufthansa am Anfang des Fluges in Zukunft das Präparat verteilt. – Nein. Also, wir sehen schon: Wir kommen von den absoluten Zahlen herunter, das gibt es zwischendurch für die Ansprechraten, wo etwa doppelt so hohe Ansprechraten herauskommen in den Post-hoc-Analysen bei denen, die das Präparat bekommen haben, allerdings sehen wir auch einen Placeboeffekt von 20 Prozent. Das passt uns gut, so würden wir das erleben, die Patienten sind sehr fixiert auf dieses Symptom und die absolute Zahl ist schwierig zu sehen. Wir sehen erfreulicherweise in den Lebensqualitätsanalysen auch, dass ein Vorteil rauskommt. Wir glauben nicht, dass das ein dramatischer Effekt ist, aber wir sehen, dass es einen Effekt gibt; da würden wir uns jetzt nicht so sehr an Null-Komma aufhalten. Wir sehen den Effekt für diese Gruppe von Patienten und deswegen haben wir gedacht, dass hier für diese selektionierte Gruppe von Patienten, die auf die bisherige Therapie nicht ansprechen und dadurch belastet sind, ein Vorteil da ist. – Wollen Sie es ergänzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen wir sofort, Herr Pape, bitte.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Im Grunde genommen ist so ein bisschen Propädeutik schon gemacht worden zur Diarrhö. Vielleicht einmal ganz kurz, was wir unseren Studenten so beibringen: Was ist eine normale Stuhlgangsfrequenz oder wie ist normales Stuhlgangsverhalten? Das reicht von dreimal am Tag bis zu einmal alle drei Tage. Das ist sozusagen die Propädeutik. Das kann man hinterfragen, das tun wir auch, aber das ist, sagen wir einmal, so eine ganz grobe Richtnummer. Alles, was da drüber ist, gilt erst einmal als eine pathologische Stuhlgangsfrequenz. Jetzt rede ich von Frequenz und auch noch nicht von der Stuhlkonsistenz, und Sie finden das vielleicht nicht so wahnsinnig appetitlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Aber das ist richtig Daily Business der Gastroenterologen; wir beschäftigen uns ja mit diesen Problemen und sprechen die auch offensiv an; die Patienten sind sehr froh, wenn man das offen anspricht. Deshalb spreche ich das jetzt auch hier so ganz offen an, wie ich denke, dass es relevant ist. Also die erhöhte Stuhlgangsfrequenz, das ist auch bei dem einführenden Statement, denke ich, so angeklungen, ist ein Problem für die Patienten im Alltagsablauf, so, wie wir das alle kennen, und das ist ein umso größeres Problem, wenn es chronisch anhält, also über einen längeren Zeitraum hinweg anhält. Dann ist es nicht nur der Gang zur Toilette und die Aufenthaltsdauer auf der Toilette, sondern sind es auch die Folgen des erhöhten Stuhlgangs.

Zum Beispiel haben wir bei einer beschleunigten Passage des Nahrungsbreis durch den Gastrointestinaltrakt zwangsläufig eine verminderte Resorption der Nahrungsinhaltsstoffe und der verdauungserleichternden Inhaltsstoffe des Stuhlgangs, zum Beispiel der Gallensäure. Nicht zuletzt die Gallensäure macht ein signifikantes Problem bei der Analhygiene, die Patienten bekommen Juckreiz, sie bekommen Arosionen der Haut und das macht Reizzustände, macht Rötungszustände, die wiederum

einer zusätzlichen Pflege bedürfen und die dann auch wieder das Stuhldrangsgefühl erhöhen. Das heißt, die Patienten haben wirklich ein erhebliches klinisches Problem.

Ein weiteres Problem oder Thema ist auch der potentielle Energieverlust durch die gestörte Nahrungsresorption: Durch die verringerte Kontaktzeit des Speisebreis mit der Resorptionsfläche des Dünndarms, aber auch des Dickdarms, zumindest für die Flüssigkeit, kommt es zu Flüssigkeits- und Nährstoffverlusten bei den Patienten. Auch das wissen wir aus Studien; das hat aber in den Zulassungsstudien keine Rolle gespielt. Die Patienten haben Gewichtsverlust zu verzeichnen und wenn Sie Gewichtsverlust haben, haben Sie mit der Malnutrition auch eine schlechtere Prognose. Auch das, glaube ich, kann man als erwiesen betrachten, sodass die Diarrhö insgesamt ein signifikantes Problem ist. Die Frage ist hier sozusagen nach dem Cut-Off für Diarrhö. Ich glaube, darüber haben sich wahrscheinlich schon viele Kollegen habilitiert oder sind immer noch dabei, den ultimativen Cut-Off festzulegen. Der Grund, warum das so schwierig ist, ist, dass das ein Endpunkt ist, der durch sehr viele Einflussfaktoren gesteuert wird, nicht nur durch die Parameter Frequenz oder Konsistenz oder so etwas, sondern eben auch durch die unterschiedlichen Pathogenesen. Auch das ist schon angesprochen worden, wir haben es bei der sekretorischen Diarrhö, die durch Hormonhypersekretion, eine autonome unkontrollierte Hormonhypersekretion, ausgelöst ist.

Beim Karzinoid-Syndrom haben wir es mit einer sehr spezifischen Subgruppe von sozusagen chronischen sekretorischen Diarrhöen zu tun. Das, worunter wir leiden bei der angesprochenen nahrungsmittelassoziierten oder auch viralen Diarrhö ist zwar auch eine Komponente der sekretorischen Diarrhö, aber Sie wissen alle, dass, wenn Sie dann nichts essen – meistens mag man dann auch in so einer Situation nichts essen, in der akuten Situation –, dann sistieren oder reduzieren sich die Durchfälle allein dadurch, dass es eben immer noch eine zusätzliche osmotische Komponente gibt. Die Patienten mit einer Hormonhypersekretion wie beim Karzinoid-Syndrom haben aufgrund der Autonomie der Hormonsekretion gar nicht diese Möglichkeit, überhaupt noch da zu regulieren. Deshalb ist es wichtig, hier wieder eine Regulation einzuführen für den Patienten und das tun wir in der Erstlinientherapie, die fantastisch validiert ist, eben die Somatostatin-Analoga für diese Patienten. Aber, wie Sie auch schon gehört haben, haben wir eben einen Prozentsatz von Patienten, die im Verlauf der Erkrankung einerseits möglicherweise oder wahrscheinlich durch ein vermindertes Ansprechen der Rezeptoren und andererseits aber auch durch einen Progress der Grunderkrankung immer schlechter darauf ansprechen. Man könnte also sagen, einfach weil der Tumor noch mehr und noch mehr Mediator, also Serotonin, sezerniert, lässt die Kontrolle, die die Somatostatin-Analoga initial erreichen, nach. Der zweite Pathomechanismus ist die Reduktion des Ansprechens zum Beispiel durch vermindertes Rezeptoransprechen. Das sind die Mechanismen, die dann dazu führen, dass tatsächlich diese sekretorische Therapie oder Somatostatin-Analoga-refraktäre Diarrhö auftritt und das ist klinisch ein extremes Problem bei diesen Patienten, weil es fortgeschrittene onkologische Patienten sind mit einer Mangelernährung, mit einer gewissen, sagen wir einmal, Alltagsinvalidität und die zum Teil gar nicht mehr die Arztbesuche beim Onkologen wahrnehmen können, für die Reisen in Expertenzentren für die Behandlungsstratifikation schwierig werden und für die natürlich die Alltagsbeschäftigungen psycho-sozial oder auch in der Familie erheblich erschwert sind.

Noch einmal zur Stuhlfrequenz: Wir haben gesagt, bis drei akzeptieren wir bei unseren Studenten im Examen als „ist okay“, check. Wir würden also sagen, größer/gleich vier ist eine signifikante Stuhlfrequenzerhöhung und auch der primäre Endpunkt oder das primäre Einschlusskriterium, pardon, für die Zulassungsstudie. Es ist sicherlich auch etwas, was wir im klinischen Alltag entsprechend bewerten würden. Aber vier ist eben keine fixe Schwelle und worauf es, glaube ich, vielmehr ankommt neben der Schwelle ist die relative Reduktion, das heißt, dass die Patienten eine relative Reduktion der Stuhlgangsfrequenz haben und auch eine Zunahme der Stuhlgangskonsistenz haben – das ist immer

der unappetitlichere Teil dieser Betrachtungen –, die aber für die Patienten in der Handhabbarkeit ihres Stuhlgangsverhaltens, ihrer klinischen Beschwerdesymptomatik ganz entscheidend ist. Von daher, denke ich, ist dieses Delta hoch bedeutsam, und wenn man davon ausgeht, dass es ja gut fünf Stuhlgänge pro Tag waren, die reduziert worden sind auf nahezu Obergrenze normalwertig, – nicht ganz erreicht, das haben wir ja gerade diskutiert –, dann ist das im Patientenalltag auf jeden Fall ein relevanter Endpunkt. Für die Patienten bedeutet die funktionelle Einschränkung der Darmaktivität, der Darmfunktion mit der Resorptionsfähigkeit, mit der verminderten Eindickungsfähigkeit des Dickdarms und dem Volumenverlust ein erhebliches Problem. Diese Patienten, wenn ich das zum Schluss ausführen darf, mit diesem Somatostatin-Analoga-refraktärem Karzinoid-Syndrom haben nicht nur Diarrhöen, sondern die haben auch erhebliche Probleme mit ihrem Volumenhaushalt, die haben hypothone Episoden, die können richtig Synkopen darunter erleiden, weil die Stuhlgangskontrolle so schwierig ist für diese Patienten und natürlich auch für uns als Behandler, weil wir eben im Moment sehr wenig an Optionen zur Verfügung haben, und vor allem wenig an Optionen zur Verfügung haben um das zu initiieren, wenn die Patienten eigentlich sonst onkologisch zumindest zu dem Problemzeitpunkt vielleicht stabil sind und nicht eine zusätzliche Therapie brauchen, die ihrerseits natürlich nebenwirkungsträchtig sein könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Pape. Da macht sogar die Stuhlfrequenz Freude, wenn Sie darüber berichten; das meine ich wirklich ernst, das war sehr interessant. Jetzt habe ich aber, bevor ich die anderen Wortmeldungen aufnehme, eine Frage: Wenn das jetzt alles so ist, wenn das alles so bedeutsam ist, wie ist dann erklärbar, dass wir bei der Lebensqualität zum einen beim EORTC-QLQ-GI.NET keine signifikanten Unterschiede sehen, im Gegenteil, sogar bei krankheitsbedingten Sorgen Nachteile sehen? Beim EORTC-QLQ-C30 sehen wir überhaupt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Wenn das jetzt hier – das ist ja naheliegend – wirklich sehr belastend neben der onkologischen Erkrankung für die Patientinnen und Patienten ist, dann müsste sich das ja irgendwo abbilden, insbesondere, wenn ich mir jetzt Woche 12 angucke oder Gott weiß was. Also wenn ich jetzt 0,8, wie gesagt, Sie sagen ja, es ist auf die relative Häufigkeit abzustellen, dass 0,8 im Bezug dann auf vier oder fünf mehr Entlastung bringt als auf zehn oder so etwas ist mir auch klar; aber das müsste ja irgendwo sich zeigen, und da finden wir eben nichts. – Herr Pape.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Wenn ich dazu noch einmal Stellung nehmen darf. Wir haben es mit schwer kranken Patienten zu tun. Die Lebensqualitätsfragebögen sind, denke ich, in dieser Situation nur sehr begrenzt aussagefähig. Wir haben es mit einer Secondline-Therapie zu tun bei diesen Patienten oder eigentlich nicht einer Secondline-, sondern einer Add-On-Therapie nach sozusagen insuffizientem Ansprechen der initial meist erfolgreichen Somatostatin-Analoga-Therapie zu tun. Diese Patienten sind multipel krank, sozusagen multimorbide, aufgrund der Erkrankung, deshalb tun sie sich sehr, sehr schwer und gerade die Diarrhö ist ein ganz schwieriger Outcome-Parameter, oder auch die allgemeine Befindlichkeit ist ein schwieriger Parameter bei onkologischen Patienten. Außerdem ist Folgendes zu berücksichtigen: Das ist eine Placebo-kontrollierte Studie, das heißt, jeder ist auch hoch motiviert, seine Veränderungen zu notieren, auch der Placebo-Patient, der davon ja nichts weiß – wir haben ja eine Doppelblindsituation –, ist motiviert, für sich anzunehmen und zu hoffen, dass er das Verum erhält und damit auch, indem er in sich hineinhört, Effekte zu attestieren, die dann das Delta bei einem solchen multifaktoriellen Endpunkt deutlich abschwächen. In der klinischen Praxis, würde ich sagen, gibt es ganz klar zweifelsfrei Patienten, die sehr rasch oder relativ rasch – Sie haben ja gehört, es gibt eine gewisse Wash-In-Phase – die relativ gut sagen können, wir profitieren davon, wir profitieren sehr stark davon. Es gibt quasi keine Patienten, die unter den Nebenwirkungen signifikante Einschränkungen erleben, aber es gibt natürlich auch Patienten, die eben nicht ein Delta von drei Stuhlgängen haben, sondern vielleicht nur einem halben Stuhlgang, sprich, mal einen Tag ein Stuhl-

gang weniger, am nächsten Tag wie vorher, und die Patienten geben natürlich dann entsprechend weniger Effekt an. Deshalb glaube ich, dass der Lebensqualitätsparameter so, wie er in der Studie abgefragt worden ist, nicht so aussagekräftig in dem Studiensetting ist, wie er dann in dem klinischen Alltag sein wird und für die Patienten relevant ist aus unserer Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Womit die Frage nach einem halben Stuhlgang auch beantwortet ist. Was mir aber aufgefallen ist, dass wir auch beim Abdominalschmerz, beim zwingenden Stuhlgang, bei der Übelkeit, bei Verbesserung gastrointestinaler Symptome, wenn sie abstrakt abgefragt werden, auch keine signifikanten Unterschiede sehen. – Herr Wörmann, und dann gehen wir die Rednerliste durch.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir hatten in der TELESTAR-Analyse einen Unterschied herausgelesen und den finden wir auch in Ihrer Zusammenfassung, im G-BA-Bericht: 0,037 bei Diarrhö im EORTC QLQ-C30-Fragebogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Diarrhö habe ich jetzt nicht. Ich habe jetzt nur--

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Steht bei Veränderungen der Symptome im EORTC, im Modul 4 hatten wir das rausgelesen im TELESTAR, einmal 0,037, 0,040 und bei Ihnen haben Sie es aufgeführt mit 2, Pfeil nach oben, sodass wir da einen Unterschied gesehen hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Bitte schön.

**Frau Sixtensson:** Das ist wahr, wir sehen intraindividuell signifikante Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppe. Vergleicht man allerdings die beiden Studienarme, so sehen wir keine klinisch relevante Veränderung, das sehen Sie selbst auch anhand des Hedges'g, dass die Relevanzschwelle da nicht überschritten ist. Hier würde sich dann auch noch einmal meine Frage anknüpfen. Diarrhö erheben Sie ja auch über den EORTC, Sie sagten, dass der EORTC kein geeignetes Instrument sei oder nicht verlässlich genug in dieser Patientenpopulation. Nun berichten diese Patienten aber auch in einem Patiententagebuch ihre Stuhlgänge. Wie bewerten Sie denn die Validität dieser Information in dieser Patientenpopulation? Da haben Sie ja auch keine objektiven Parameter zur Stuhlfrequenz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Frau Helbig? Sonst gehen wir die Reihe durch.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Wie Herr Dr. Pape auch schon ausgeführt hat, ist es sehr komplex, was eine Diarrhö bei einem Patienten beschreibt. Sie wissen ja auch, Diarrhö ist einmal definiert durch die Häufigkeit der Stuhlgänge, aber eben auch durch Konsistenz und eben bis zu Erscheinungen, wie der Patient möglicherweise Entzündungen erfährt, sodass wie der Patient eine Diarrhö erfährt, auch wieder sehr, sehr mannigfaltig sein kann, und dann ist es natürlich schwierig, in so einer kleinen Kohorte, worauf die Studie natürlich auch nicht gepowert ist, etwas Signifikantes abzubilden oder gar eben noch klinisch relevant abzubilden. Das ist einfach die Problematik, in der wir stecken, um das in statistischen Maßzahlen auszudrücken, sondern wir haben eben dann tatsächlich die Faktoren, dass wir uns an numerischen Orientierungen oder einem konsistenten Bild eher orientieren können in diesem Fall.

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Ergänzend zu Frau Dr. Helbig und Herrn Professor Wörmann: Wir müssen uns ein paar Sachen klar machen. Zum einen: Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, mit ohnehin einer ganz kleinen Patientenpopulation, die man erst einmal herauskristallisieren muss. Der primäre Endpunkt war auf die Wirksamkeit gepowert und nicht auf die Lebensqualität. Außerdem sind die Fragebögen halt nicht spezifisch für das Karzinoid-Syndrom. Wir haben numerische und positive Trends und Vorteile aufgezeigt. Der nächste Punkt war folgender: In der Kürze der Studiendauer gab es nur eine gewisse Anzahl an Erhebungsmöglichkeiten für den Patienten, in diesem Tagebuch überhaupt Eintragungen vorzunehmen. Das waren also nicht allzu viele. Aber summa summarum möchte

ich in der Gesamtschau diese Punkte einmal hervorheben: seltene Erkrankung, kleine Patientenpopulation, primärer Endpunkt war Wirksamkeit und nicht Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, die Frage ist nur, ob sich die Wirksamkeit nicht in der Lebensqualität zeigen müsste. Wir haben den Vorteil bei der Diarrhö gesehen – das haben wir ja vorhin gesagt – wir haben Nachteile bei der Schlaflosigkeit. Nur wurde eben von Ihnen im Eingangsstatement zum Beispiel der unbeherrschbare Stuhldrang auch als wichtiges Merkmal bezeichnet, und da sehen wir eben keinen Unterschied. Das ist einfach ein Faktum, und darüber müssen wir diskutieren. Deshalb arbeiten wir jetzt die Rednerliste ab. Ich lese sie einmal vor, damit hier Unmutsbekundungen und Nervositätsanzeigen einzelner Beteiligter unterbleiben können: Herr Eyding Frau Geier, Frau Grell, Herr Lenzen, Frau Teupen, das ist die Reihenfolge, und dann werden wir uns der Stuhlfrequenz so langsam angenähert haben. – Bitte schön, Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Eine ganz kurze Frage. Die EMA ist ja trotzdem enttäuscht von der Stuhlfrequenzreduktion, die Sie erreicht haben. Ich habe jetzt noch nicht verstanden, was sie eigentlich erwartet hat, also was war der Wert, der angesetzt worden ist in der Studienplanung, der nicht erreicht worden ist und der trotzdem signifikant geworden ist, und liegt die EMA falsch mit der Enttäuschung?

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Das ist natürlich ein großes Wort, Enttäuschung. Die Erwartungshaltung, wenn Sie das jetzt einfach auf Zahlen beziehen, da kann ich mich auch noch einmal wiederholen: Wir haben die Dimension von den anerkannten Somatostatin-Analoga, die wir erreichen können, und ich gehe davon aus, dass Herr Pape bestätigen kann, wie immens die Verbesserung für die Patienten war, als die Somatostatin-Analoga auf den Markt kamen. Daher ist für mich die Frage jetzt nicht, einzuschätzen, weshalb diese Relevanz nicht aussagekräftig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, Nachfrage.

**Herr Eyding:** Es gab doch einen Advice. Sie haben irgendwie einen Advice, der gegeben worden ist, nicht erreicht. Wie war der? Es gab ja offensichtlich ein Gespräch darüber, was für einen Effekt von der EMA als relevant angesehen worden ist. Der ist Ihnen im Advice mitgeteilt worden. Wie groß war der?

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Das kann ich Ihnen nicht sagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, nehmen wir zur Kenntnis. Aber ich bitte noch einmal um Nachsicht, wenn die Zahlen hinterfragt werden. Es sind doch verschiedene Zahlen jetzt im Raum. Herr Pape, noch einmal auch an Sie adressiert: Wir haben gehört zunächst einmal 8 bis 10 am Tag, dann sagen Sie, Durchschnitt ist, glaube ich, maximal dreimal am Tag oder einmal in drei Tagen, so habe ich es nur im Hinterkopf, vier ist im Grunde schon extrem - also man tut sich sehr schwer in der Einordnung eines solchen Effektes von 0,6 und 0,8. Vielleicht können Sie noch einmal den Versuch machen, uns die Relevanz irgendwie zu verdeutlichen? – Herr Pape.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Okay, dann grätsche ich noch einmal dazwischen. Ich habe offensichtlich das nicht ganz klar transportieren können. Also: Bis dreimal am Tag wird als normal eingeschätzt, also vier und über vier wird als pathologisch eingeschätzt; nur die Stuhlfrequenz, wir haben das ja schon auseinandergestellt. Die Patienten mit dem Karzinoid-Syndrom haben Stuhlgangsfrequenzen, die dann eben zwangsläufig in der Regel vier bis zehn Stuhlgänge pro Tag umfassen. Das gilt sowohl für die Erstlinien-Therapie vor der Initiierung der Somatostatin-Analoga-Therapie als auch dann unter der Situation der Therapierefraktarität auf dieses Erstlinienregime. Von daher hat die Mehrzahl dieser Patienten fünf und mehr Stuhlgänge.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt frage ich nur, um das einmal ganz deutlich zu machen: Wenn Sie sagen, vier bis zehn, die Mehrzahl fünf bis dann irgendetwas, kann man das in etwa

in Prozenten ausdrücken, oder wie sieht das aus? Was ist denn dann, ich sage einmal so, bei der Mehrheit der Extremschnitt, sind das sechs, sieben oder wie ist das? Ich versuche das nur eben greifbar zu machen.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Ich würde sagen, die Mehrheit liegt zwischen fünf und sechs Stuhlgängen pro Tag. Das würde ich jetzt schätzen auf 60 bis 70 Prozent der Patienten. Aber das ist ein Bauchgefühl, ich glaube, da ist noch einmal die Seltenheit der Kondition in Betracht zu ziehen: von fünf pro 100.000 gehen wir aus für neuroendokrine Tumore, funktionelle 20 Prozent davon mit Karzinoid-Syndrom und von denen 20 bis 40 Prozent, dann sind wir so bei zwei pro eine Million, also einer wirklich raren Kondition; dazu kann ich Ihnen keine validen, veröffentlichten Statistiken nennen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Das hilft schon ein Stück weiter, jedenfalls für mein Verständnis. – Frau Geier.

**Frau Geier:** Meine Frage ging ursprünglich auch in Richtung Lebensqualität; das ist ja schon beantwortet worden. Ich habe noch eine zweite Frage, und zwar ist es ja so, wenn wir das einsortieren wollen, „0,8 Stuhlgänge weniger“, was bedeutet das denn, dann ist es interessant, sich noch einmal die Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen anzuschauen. Da fällt auf, dass die Stuhlfrequenz ja schon zu Beginn sehr unterschiedlich war: 5,2 Mittelwert in der Placebogruppe und 6,1 die Stuhlfrequenz in der Interventionsgruppe. Das heißt, wir haben schon einen Effektunterschied, der ungefähr so groß ist wie das, was nachher in der Studie herauskommt. Zudem haben wir prozentual eine sehr unterschiedliche Anzahl an Therapeutika, die Darmtherapeutika werden im Interventionsarm deutlich mehr eingesetzt. Können Sie noch eine Einschätzung abgeben dahingehend, welchen Einfluss die unterschiedlichen Baseline-Charakteristika auf den Effekt haben, den wir dann sehen? Entweder hat die Randomisierung nicht funktioniert, wenn die Gruppen so unterschiedlich sind, oder – – Ja, vielleicht noch eine Einschätzung dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Vielleicht versuche ich einfach einmal durchzugehen. Es ist in der Tat so: Wir sehen im Median zu Baseline fünf gegen 5,5 Stuhlgänge. Das heißt, der Unterschied ist nicht so groß, es liegt an ein paar Patienten in der Verumgruppe, die relativ viele Stuhlgänge haben, maximal zwölf, und wir sind insgesamt in einem Bereich für die Placebogruppe zwischen vier und neun Stuhlgängen, bei der Verumgruppe zwischen vier und zwölf Stuhlgängen. Daraus erklärt sich so ein bisschen die Differenz im Mittelwert; aber im Median liegen sie relativ dicht beieinander. Es ist auch so, dass wir uns ja den relativen Effekt anschauen, das heißt, wir schauen uns erst einmal die Änderung zu Baseline innerhalb jeder Behandlungsgruppe an und dann schauen wir uns an, wie diese Reduktion im Vergleich aussieht. In diesem Vergleich kommen wir eben zu einer Reduktion um im Mittel 0,8 Stuhlgängen, wobei man dazu sagen muss, dass wir uns ja auch noch andere Operationalisierungen dieses Endpunktes angeschaut haben. Zum Beispiel haben wir uns angeschaut den Anteil der Tage, den ein Patient mit einer Reduktion um 1,5 oder mehr Stuhlgängen hatte, und da sehen wir, dass in 50 Prozent der Tage in der Verumgruppe eine Reduktion um mindestens 1,5 Stuhlgänge passiert ist, in der Placebogruppe aber nur in 32 Prozent, das sind 18 Prozent weniger. Wir haben auch noch eine andere Operationalisierung, wo man sich die dauerhafte Response angeschaut hat, das heißt, auch beim Anteil der Patienten, die eine Reduktion um mindestens 30 Prozent hatten in mindestens 50 Prozent des gesamten Studienzeitraums, sehen wir ein relatives Risiko von 2,2, das heißt, in der Verumgruppe hat man eine doppelte Chance, dass man so eine Reduktion erfährt; das ist auch signifikant. Das heißt, wir sehen in diesen Analysen sehr wohl sehr konsistent, dass es eine deutliche Reduktion in den Stuhlgängen gab. Es ist in der Tat so, dass die EMA gerne eine höhere Reduktion der Stuhlgänge gesehen hätte; es ist aber auch so, dass die EMA eine Zulassung ausge-

sprochen hat. Das hätte sie nicht getan, wenn sie nicht davon überzeugt gewesen wäre, dass es eine Wirksamkeit gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das lassen wir einmal so stehen. Die EMA hätte gern eine höhere Reduktion der Stuhlgänge gesehen, die Patienten auch, aber gut. Jetzt machen wir weiter mit Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Pape, Sie hatten ja hier Karzinoid-Patienten geschildert mit ihrer Gewichtsabnahme, ihren Problemen im Volumenhaushalt, ihren dramatischen Stühlen; aber wenn man sich das untere Ende anguckt, dann sind es eben 3,5 Stühle in der TELESTAR-Gruppe. In der TELECAST-Studie war die Stuhlfrequenz sogar normal, diese Patienten hatten keine Gewichtsabnahme, bezüglich der Stuhlkonsistenz wurde kein signifikanter Effekt erzielt, der Pruritus kann ja, wie Sie geschildert haben, durch den flüssigen Stuhlgang selbst kommen, kann auch durch Gallebeimischung kommen. Das hätte man erheben können, habe ich aber nirgendwo gefunden, dass das ein Parameter war, der hier irgendwo erhoben wurde oder dass man Volumensubstitution gemacht hat, oral oder wie auch immer. Also, diese Patienten mit ihrem Normalgewicht, so etwas habe ich zum Beispiel in meiner gastroenterologischen Zeit überhaupt nicht erlebt, die Patienten hatten wirklich Probleme mit dem Gewicht und hatten ganz andere Stuhlfrequenzen. Wir können das ja hier nicht kleinreden: Im Baseline ist die maximale Stuhlfrequenz bei 9 und in Baseline unter Verum geht es dann auf fast 13 hoch. die Chance, eine Reduktion zu haben, ist also im Verum deutlich höher, und das war ja ein signifikanter Unterschied zu Baseline. Das, was Sie geschildert haben, sind ganz andere, viel schwerer kranke Patienten als hier in den Studien eingeschlossen waren.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Gut, weil Sie mich angesprochen haben, und zumindest wahrscheinlich das pharmazeutische Unternehmen auch eine Meinung dazu hat, würde ich jetzt noch einmal Stellung dazu beziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Wir haben ja auch an unserem Zentrum an der Studie teilgenommen und haben natürlich auch mit der Situation zu tun, dass wir in der Studie bestimmte Studieneinschlusskriterien erfüllen müssen. Da ist numerisch eben  $\geq$  vier Stuhlgänge pro Tag im Durchschnitt das Einschlusskriterium gewesen, und in der Screeningphase musste dieses Einschlusskriterium natürlich getroffen werden. Wir haben trotzdem natürlich Patienten rekrutieren können, die eine Verschlechterung nach initialer besserer Kontrolle unter Somatostatin-Analoga gehabt haben. Das heißt, wir haben eine Refraktarität bei solchen guten Patienten am unteren Ende – nur von denen rede ich in diesem Augenblick –, die aber auch wieder diese Verschlechterung andeuten, so geht es bei allen Patienten los.

Ich denke, im klinischen Alltag, den wir so aus der gastroenterologischen und onkologischen Praxis kennen, „wachen wir erst auf“, wenn der Patient sagt: Ich kann jetzt nicht mehr, ich gehe jeden Tag auf Toilette und es ist jetzt achtmal am Tag oder neunmal und ich muss zweimal in der Nacht raus. Dann bekommen wir auch in der Routine überhaupt erst dieses Problem transportiert und dann reagieren wir darauf, während, wenn wir natürlich in einem engmaschigen Follow-Up bei den Patienten sind und solche Patienten gezielt rekrutieren für eine Studie, wir solche Patienten natürlich auch in früheren Stadien finden, die die Einschlusskriterien treffen. Auf der anderen Seite haben wir vielleicht am oberen Ende auch einen gewissen Ausschluss oder Verlust an kranken Patienten, weil sie eben zu krank sind oder zu instabil, um überhaupt an einer Studie teilzunehmen oder weil sie noch zusätzlichen Therapieverfahren zugeführt werden mussten und dann natürlich auch nicht im Rahmen der kontrollierten Studie hätten behandelt werden können, weil eben natürlich nur eine Intervention erlaubt ist. Also, ich glaube, das ist schon ein Unterschied – da würde ich Ihnen voll zustimmen – zwi-

schen der klinischen Situation, über die wir überhaupt die Definition des therapierefraktären Karzino-  
id-Syndrom oder der therapierefraktären Karzino-  
id-Syndrom-assoziierten Diarrhö definiert haben, und  
der Situation, in der wir solche Grenzwerte pragmatisch definiert haben, die für die Patienten auch,  
glaube ich, schon relevant waren. Zumindest würde ich das für unser Zentrum ganz klar sagen so sa-  
gen können für die Patienten, die eingeschlossen worden sind; aber da haben Sie natürlich eine ge-  
wisse Diskrepanz zwischen dem Studienalltag und der klinischen Situation auch in der Wahrnehmung  
und in der Betreuung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Pape, vielen Dank, dass Sie es noch einmal angesprochen haben. Wir sind uns  
ja beide darüber im Klaren, dass die nächtlichen Stuhlgänge eigentlich das Entscheidende sind, ge-  
rade bei einer sekretorischen Diarrhö. Insofern sind die Berechnungen des pU zur Häufigkeit tags-  
über einfach schlicht falsch, weil man ja die 24 Stunden berechnen muss; man hätte eigentlich auch  
erheben müssen, wie oft Patienten nachts raus müssen, weil das die Patienten ja häufig sehr quält;  
das ist ja das, womit der Patient zu mir kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Pape.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Ich würde grundsätzlich sagen, – so haben wir die Patienten in der Studie ge-  
führt, – es ist natürlich eine 24-Stunden-Bilanz, die Stuhlfrequenz, die die Patienten angeben. Von  
daher schließt die Stuhlfrequenz auch die nächtliche Stuhlfrequenz oder den Toilettengang mit ein.

**Frau Dr. Grell:** Aber dann muss ich das nicht auf zwölf Stunden nicht hochrechnen, sondern auf  
24 Stunden, und der pU rechnet immer auf zwölf Stunden hoch. Entscheidend ist aber für viele Pati-  
enten, ob sie nachts aufwachen und raus müssen, und das ist leider nicht erhoben worden, oder ich  
habe es nicht gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Helbig.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** An welcher Stelle lesen Sie, dass das nachts jetzt nicht erhoben wurde,  
dass das keine 24-Stunden-Daten sind?

**Frau Dr. Grell:** Nein, nein, ich meine: Wie oft ist der Stuhlgang nachts, sodass Patienten aufwachen  
und raus müssen?

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Ja, also da sei noch einmal festgehalten: Es ist keine 12-Stunden-Angabe,  
sondern es wurde eine tägliche Stuhlfrequenz dargelegt, dass da kein Missverständnis besteht! Wenn  
Sie als Indikator einschließlich die Nacht auch sehen, denke ich, das ist jetzt vielleicht eher eine  
pragmatische Antwort: Natürlich gibt es ganz viele Kriterien, die uns auch interessieren und natürlich,  
wenn man eine Studie auswertet, sind es noch mehr Kriterien, wo man sagt, diese Daten hätten wir  
auch noch gern. Aber die Studie muss ja auch praktisch durchführbar sein und von daher denke ich,  
ist das natürlich jetzt immer eine Information, die spannend ist, aber die wir dann jetzt eben nicht ha-  
ben.

**Frau Dr. Grell:** Wenn Sie sagen: Jemand muss mit fünf bis sechs Stühlen pro Tag alle zwei Stunden  
zur Toilette, dann finde ich das über 24 Stunden nicht, dann sind es nämlich vier bis fünf Stunden.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Also – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, nein, das ist mathematisch richtig. Wenn wir die Zwei-  
Stunden-Frequenz nehmen und fünf- bis sechsmal, dann ist die Schlussfolgerung, die Frau Grell ge-  
zogen hat, dass man nur zwölf Stunden betrachtet hat, richtig. Wenn Sie aber sagen: Wir haben 24  
Stunden betrachtet und das sind im Schnitt fünf bis sechs Stühle, dann sind die alle vier Stunden, alle

4,5 Stunden und eine separate Auswertung der während der Nachtzeit anfallenden Stühle ist nicht erfolgt. Das kann man einfach so festhalten.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Absolut, genau. Die Verteilung, generell – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ob das wichtig ist oder nicht, einfach einmal so. Okay. – Herr Pape. Wir müssen jetzt langsam vom Stuhlgang noch zum Hepatitis C kommen,

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Okay, ich bremse mich an dieser Stelle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, also, das machen wir hier nicht so oft.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Die Stuhlgangsepisoden oder Toilettengänge während der Schlafphase sind sicherlich sehr störend für die Patienten, aber ich würde sagen, das ist nicht der entscheidende Punkt. Auch in der Tag-, in der Wachphase und in der Tagesaktivitätsphase spielen die Stuhlgänge und die Durchfallepisoden eine Rolle und die Stuhlgangsdauer, die Toilettengangsdauer, natürlich auch. Das wissen Sie genauso wie ich von den Patienten. Das wollte ich eigentlich nur noch einmal hinzufügen. Aus meiner Sicht ist das nicht nur nächtlich, sondern auch diurnal, wenn man so möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt machen wir weiter. Herr Lenzen ist ohnehin dran, dann Frau Teupen, Herr Rasch, Herr Schwenke und Frau Sixtensson; und dann würde ich Schluss der Rednerliste machen, weil ich glaube, wir kommen nicht mehr tiefer zum Problem.

**Herr Lenzen:** Ich glaube, diese Frage nach der Schlafqualität haben wir eigentlich schon, und zwar wenn wir in die Lebensqualitätsfragebögen gehen. Da zeigt sich nämlich ein Nachteil für Schlaflosigkeit für Telotristatethyl. Es zeigt sich außerdem, weil eben ja in der gesamten Diskussion irgendwie die Vermutung aufgekommen ist, es gäbe einen Vorteil in der Lebensqualität, dass es ja eigentlich zwei Nachteile gibt, für Schlaflosigkeit und für krankheitsbedingte Sorgen und einen Vorteil für Diarrhö, also meiner Meinung nach sind das eigentlich mehr Nachteile als Vorteile. Allerdings würde ich gerne noch einmal auf diese letzten beiden Punkte eingehen: Schlaflosigkeit, krankheitsbedingte Sorgen. Es würde jetzt ja nicht ganz fernliegen, da irgendwie eine Depression zu vermuten und Sie scheinen ja auch den Gedanken gehabt zu haben, denn im Laufe des Studienprotokolls, aber erst, als die Studie schon losging, haben Sie ein Screeningprogramm implementiert. Dazu wollte ich fragen: Wie viele Patienten, die an TELESTAR teilgenommen haben, sind eigentlich komplett auf Depression gescreent worden? Wie beurteilen das die Kliniker auch bei einer langfristigen Gabe dieses Medikamentes, gibt es da jetzt neue Sicherheitsdaten, da ja jetzt vom Wirkmechanismus die Idee, dass eine Depression getriggert werden könnte, nicht völlig fern liegt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? Frau Helbig.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Ist das an uns adressiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. An beide.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Erst einmal zum Hintergrund Wirkmechanismus, Sie hatten es ja gerade schon angesprochen, es handelt sich um Serotonin, einen Botenstoff, der auch im Zusammenhang mit Depression steht. Es gibt zwei Tryptophanhydroxylase [im Körper, einmal im zentralen Nervensystem gebildet und einmal in der Peripherie. Es wurden Untersuchungen gemacht, die gezeigt haben, ob der Wirkstoff auch die Blut-Hirn-Schranke passiert, oral wird der Wirkstoff eingenommen, und in den Untersuchungen konnte man keinen Hinweis finden, dass diese Blut-Hirn-Schranke passiert wird. Das ist auch in der Fachinformation ganz transparent abgebildet. Von daher gibt es prinzipiell erst einmal kein Anliegen oder keine Grundlage, das zu vermuten. Es gab aber einen Stoff in den 1960er-Jahren, einen Wirkstoff, wo also tatsächlich dieses Passieren aufgetreten ist, und deswegen ist man ja auch diesbezüglich sensibilisiert; das ist ganz einfach der Hintergrund. Deswegen hat man

sich natürlich das auch auferlegt, denn es geht ja immerhin um ein wichtiges Ereignis, die Depression, dass man darüber auf jeden Fall auch Klarheit haben möchte. Nichts anderes war der Hintergrund; es gab also keinen Anlass zum Wirkstoff, sondern einfach einen Kontext.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Lenzen.

**Herr Lenzen:** Gibt es dazu – jetzt haben Sie ja möglicherweise auch schon etwas länger Erfahrung – auch Pharmakovigilanzdaten? Gibt es dazu jetzt neue Erkenntnisse zum Thema Depression?

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Es gibt keine Ereignisse, die dokumentiert werden mussten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie sehen es genauso, Herr Pape?

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Ich kann es nur soweit bestätigen. Wir haben in der klinischen Anwendung mit den Patienten keinerlei Hinweise auf depressive Verstimmungen über das hinaus, was die Grunderkrankung mit sich bringt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist klar.

**Herr Dr. Pape (DGVS):** Das macht auch ganz klar, dass es wahnsinnig schwierig zu parametrieren und zu objektivieren ist; und darauf war die Studie natürlich überhaupt nicht angelegt. Das, glaube ich, muss man da einschränkend betrachten. Das andere ist: Wir kennen ja von einer ebenfalls nicht zugelassenen Therapie zur Wachstumskontrolle auch depressive Nebeneffekte auch bei diesen Patienten durch Interferon ausgelöst, davon haben wir nicht den Hauch eines klinischen Hinweises gesehen, als Kliniker, als Studienärzte. Ich habe als Sub-Investigator teilgenommen, ich war jetzt nicht in der Planungsgruppe, insofern kann ich Ihnen sozusagen die Änderungen oder Amendments nicht erläutern; aber das kann ich Ihnen aus meiner Erfahrung sagen und auch in der klinischen Anwendung, wir haben ja jetzt auch Patienten in der Betreuung. Da sehen wir diese entsprechenden Probleme nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann jetzt Herr Rasch, Herr Schwenke, dann Frau Sixtensson und Herr Wilke.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich möchte noch einmal ganz kurz auf die Lebensqualität zurückzukommen und auch etwas richtigstellen: Es wurde ja, glaube ich, gesagt, dass keine Unterschiede in der Lebensqualität vorliegen. Wenn ich in die Nutzenbewertung des G-BA schaue, Lebensqualität QLQ-C30, sehe ich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Verumarms zwischen den Studienarmen, das wird auch so hier festgehalten. Darüber hinaus sagt die Nutzenbewertung, die Verbesserung der dominierenden Diarrhö innerhalb der Patienten ist entsprechend einer MID von zehn Punkten auch als klinisch relevant einzuschätzen. Diese Differenz lag bei 16,7 Punkten, im Placeboarm bei 0 Punkten. Also ist dieser Effekt doch offensichtlich nicht nur statistisch signifikant zugunsten des Verumarms, sondern auch klinisch relevant. Das, was gerade Herr Lenzen gesagt hat, bei der Schlaflosigkeit gibt es einen Effekt; der Effekt ist genau in derselben Größenordnung. Wenn man diesen Effekt heranzieht, dann muss man auch den Effekt bei der Lebensqualität bei der Diarrhö heranziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben – das hat Herr Lenzen ja eben auch gesagt – auf der einen Seite die positiven Effekte bei der Diarrhö, wir haben aber den Nachteil bei der Schlaflosigkeit, den hat er in einem Atemzug genannt. Wir haben keine statistisch signifikanten Unterschiede beim zwingenden Stuhlgang, bei der Übelkeit, bei der Verbesserung von gastrointestinalen Symptomen und beim Abdominalschmerz. Das ist aber jetzt schon mehrfach hier erörtert worden. Über die Frage der statistischen Signifikanz ohne Relevanz werden wir am Ende zu befinden haben. Er hat nicht nur die negativen Punkte hier genannt, sondern er hat auch den Vorteil bei der Diarrhö erwähnt. Vor die-

sem Hintergrund danke ich für den Hinweis, wir haben es noch einmal protokolliert; aber Sie werden aus dem Wortprotokoll ersehen, dass er exakt die Punkte genannt hat. – Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Vielleicht einfach nur noch ergänzend zur Lebensqualität: Was wir eben beim QLQ-C30 gesehen haben, dass es da schon numerische Vorteile gibt, und zwar die numerischen Vorteile im globalen Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion. Der Punkt ist, die Signifikanz wird nicht erreicht, weil die Studie schlichtweg nicht groß genug dafür ist, weil wir ja schon wissen, dass bei der Lebensqualität relativ große Streuung in den Daten herrscht, sodass man keine Signifikanz findet. Als Nachteil sieht man nur die physische Funktion, auf der anderen Seite, aber in der Tat signifikant unterschiedlich ist es nicht, das ist richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Sixtensson und dann noch Herr Wilke.

**Frau Sixtensson:** Ich möchte noch einmal auf die Responderanalysen zurückkommen, die Sie vorhin angesprochen haben. Sie legen Modul 4 ein Responsekriterium von 1,5 Stuhlgängen pro Tag zugrunde, präsentieren hier Responderanalysen, die wir nicht in der Nutzenbewertung dargestellt haben, weil die klinische Relevanz dieses Responsekriteriums nicht dargelegt ist. Hier würde mich noch einmal interessieren, woran Sie diese klinische Relevanz festmachen, und ich möchte noch einmal die Daten in der schriftlichen Stellungnahme ansprechen. Sie präsentieren dazu Ergebnisse unterschiedlicher Responder-schwellen und berechnen Hedges'g für die mittlere Anzahl Tage, bei denen ein Ansprechen verzeichnet war. Können Sie kurz noch einmal erläutern, in welchem Kontext diese Ergebnisse erstellt wurden, welche Studie, TELESTAR, TELECAST, Anzahl Patienten, die Dosis? Diese Angaben fehlen uns hier leider in dieser Darstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Sämtliche Analysen, die wir nachgeliefert haben, beziehen sich auf die TELESTAR Studie, weil da die Patienten komplett dem Anwendungsgebiet entsprechen. Wir haben auf Basis der Bewertung uns noch einmal die Responsekriterien angeschaut und dann noch einmal weiterführende Sensitivitätsanalysen gemacht, um einfach aufzuzeigen, wie wichtig dieser Endpunkt ist. Das Problem dabei ist ja, Sie hatten ja vorgeschlagen, dass man eine Grenze von vier Stuhlgängen absolut sich anschauen sollte, basierend auf den Diarrhöen, die durch zum Beispiel virale Effekte zustande kommen. Herr Pape hatte ja schon ausgeführt, es geht wirklich um die relative Reduktion, weswegen wir dann entsprechend der Responsekriterien, die auch im klinischen Studienreport schon dargestellt sind, nämlich diese 30-Prozent-Reduktion, uns dann noch einmal Responseanalysen angeschaut haben und die auch präsentiert haben. Das Ganze soll dazu dienen, dass Sie in diesem Gesamtkomplex Stuhlfrequenz einen besseren Überblick haben über verschiedene Operationalisierungen hinweg, welcher Vorteil durch das Produkt im Vergleich zu Placebo da ist.

**Frau Sixtensson:** Sie legen hier Sensitivitätsanalysen nur für ein Responsekriterium vor, nämlich für 1,5 Stuhlgänge pro Tag. Für die prozentuale Veränderung zeigen Sie keine Sensitivitätsanalysen. Und wenn ich Sie richtig verstanden haben, zeigt das noch keine klinische Relevanz, nach der wir ja immer noch suchen, diese Responseschwelle. Oder wie bewerten Sie das? Wo wird jetzt die klinische Relevanz Ihrer Responder-schwelle angesetzt von den vielen, die Sie hier präsentieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Also zentral ist in der Tat der primäre Endpunkt, so wie er auch im CSR aufgeführt ist. Das ist ein metrischer Endpunkt, nämlich die Stuhlfrequenz insgesamt, wo wir eben diese -0,8 Stuhlgänge haben. Aber das gilt ja insbesondere für die Zulassung. Bei Ihnen oder vielmehr in diesem Prozess, das wissen wir auch, brauchen wir MID's, – das haben wir heute auch schon mehrfach diskutiert; wir brauchen irgendwelche Grenzen für die klinische Relevanz. In diesem Fall ist

es so: Wir haben ja auch im Studienreport diverse Operationalisierungen für eine Response, und wir sehen schon, dass die Responderanalysen, die wir dargestellt haben, in der Gesamtheit, solange es keine validierte MID gibt, schon ein gutes Bild gibt, wie man die klinische Relevanz von diesem Endpunkt einschätzen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wilke.

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Danke. Ich wollte eigentlich nur noch einmal gerade bei dieser Lebensqualitätsdiskussion in Erinnerung rufen, dass es eine Add-On-Therapie ist. Die Patienten waren schon einmal austherapiert. Es ist die 0,8 als zusätzliche Senkung; ist klinisch effektiv. Bei den Lebensqualitätsdaten ist es so, dass der Fragebogen eben nicht spezifisch für diese Indikation ist. Auch bei der Frage zur Grunderkrankung, warum die krankheitsbedingten Sorgen ansteigen, können wir nicht eruieren, ob es vielleicht daran gelegen ist, dass die Patienten sich jetzt zum Beispiel wieder mehr Sorgen über ihre eigentliche Grunderkrankung, den NET-Tumor, machen, weil sie sich verbessert haben beim Karzinoid-Syndrom; das sind Annahmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dazu, und dann nein, ich würde dann auch gerne – – Dann machen wir Sie beide noch und dann Feierabend.

**Herr Lenzen:** Herr Wilke, nur eine Rückfrage. Sie haben ja den EORTC QLQ-GI.NET 21 verwendet, NET steht für neuroendokrine Tumoren. Das klingt jetzt für mich schon nach einem sehr krankheitsspezifischen Fragebogen – –

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Ja, aber er steht nicht für das Karzinoid-Syndrom.

**Herr Lenzen:** Es sind relevante Symptome hier abgefragt worden: Es geht um Flushes, da geht es um alle möglichen gastrointestinalen Symptome. Dies scheint mir das doch auch schon sehr gut abzubilden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell bitte.

**Frau Dr. Grell:** Austherapiert, das ist das Stichwort. Herr Wörmann, die DGHO schreibt, Erhöhung der Dosis wäre eigentlich Firstline, dass man noch einmal spielt mit den Analoga in der Dosiserhöhung. Ich habe mich überhaupt gefragt, inwieweit eigentlich eine optimierte anti-diarrhöische Therapie durchgeführt wurde, das lässt sich schwer entnehmen, sie sind ja auch als RTC-Code bei den anderen Diarrhoika einsortiert. Aber konkret die Frage: Herr Wörmann, haben wir Daten, haben wir Studien zur Dosiserhöhung der DNA-Analoga?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der jetzt ganz aktuellen Leitlinie - es gibt eine ganz neue S-Leitlinie zur neuroendokrinen Tumoren - steht als erstes die Dosiserhöhung drin. Die Amerikaner haben es anderes empfohlen in der Leitlinie. Die meinen, dass man das erst einsetzen sollte, und zwar vor der Dosiserhöhung. Wir haben es anders gesehen, also in Deutschland würden wir erst die Dosisadaptierung von SSA ansehen und dann erst ein neues Präparat einsetzen. Ist noch nicht publiziert, wird auch noch ein paar Monate dauern, weil es erst durch alle Leitlinien, durch alle Gruppen durchgehen muss. Aber, wir haben gerade schon in der Fachgesellschaft von uns aus auch zugestimmt, also, wir würden es genauso machen, wie Sie es anregen, erst Anpassung individuell, eventuell Dosiserhöhung, und dann Zweitlinientherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Damit sehe ich keine Wortmeldungen mehr.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Dürfte ich noch einmal kurz?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich wollte Ihnen jetzt sowieso Gelegenheit geben, abschließend Stellung zu nehmen. – Bitte schön, Frau Helbig, dann machen Sie die Frage noch.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Noch eine Rückmeldung, weil Sie das mit der Hochdosis einordnen wollten: 40 Prozent der Patienten waren unter Hochdosis SSA in der TELESTAR-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell bitte.

**Frau Dr. Grell:** Also das ist ja schwierig nachzuvollziehen, wenn Sie nicht einmal wissen, ob Sie ein Dauerpräparat oder ein kurzwirksames gegeben haben. Das findet sich ja auch im EPAR, dass das leider nicht eruierbar war.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** Die Patienten hatten Hochdosistherapie, SSA-Hochdosistherapie, und sie kannten Add-On subkutan, also es gab viele SSA-Optionen, zum Beispiel die Hochdosis und eben auch kurzwirksam, optional, musste nur dokumentiert werden, und dann Add-On Telotristatethyl.

**Frau Dr. Grell:** Daraus schließe ich, dass Sie jetzt mir sagen können, wie viele Patienten unter Dipogel waren und wie viele unter kurzwirksam und in welcher Dosis. Das konnten Sie ja bei der EMA nicht.

**Frau Dr. Helbig (Ipsen):** In absoluten Zahlen habe ich es jetzt hier nicht im Kopf für Sie, das können wir gerne nachreichen, aber es ist möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Gut, dann reichen Sie es nach. Wir haben jetzt keine Fragen mehr. Herr Wilke, wenn Sie möchten, letzte Stunde!

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Ja. Vielen Dank, Professor Hecken. Vielleicht auch als kleine Anmerkung: Wir sind übrigens bei einem anderen ATC-Code eingeordnet, Frau Grell, nicht mehr bei Anti-Diarrhöika. Aber ich komme zum Abschlussstatement. Vielen Dank für die Diskussion heute, insbesondere der Input der Fachgesellschaft war sehr wertvoll zur klinischen Relevanz der Ergebnisse. Es war eine spannende Diskussion, Xermelo scheint ein spannendes Medikament zu sein. Mit Xermelo steht eine spezifische, wirksame und sichere Therapie zur Verfügung, welche unserer Meinung nach in der Gesamtschau die Lebensqualität der Patienten durchaus verbessern kann. Jede einzelne Stuhlreduktion stellt für den Patienten mit Karzinoid-Syndrom ein Zugewinn an Lebensqualität dar. Zusammenfassend sind die Mehrwerte tatsächlich von Xermelo ein Zugewinn an Lebensqualität, die Wirksamkeit von Xermelo bezogen auf den klinischen Endpunkt, die Beseitigung eines bestehenden Versorgungsbedarfes, und daraus leiten wir schlussendlich auch den beträchtlichen Zusatznutzen nach wie vor für Xermelo ab. – Vielen Dank für Ihr Interesse und die sehr konstruktive, spannende Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wilke, herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das zu bewerten haben, was sich jetzt hier in der Anhörung ergeben hat. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.28 Uhr