



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2018038766

Datum 6 augustus 2018
Betreft GVS beoordeling telotristat (Xermelo)

Zorginstituut Nederland

Zorg II

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)6 150 485 68

Onze referentie

2018038766

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 15 januari 2018 (CIBG-18-05659) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of telotristat (Xermelo®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport en het daarbij gevoegde farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse dat als bijlage is toegevoegd.

Telotristat is een weesgeneesmiddel en geregistreerd voor 'de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom in combinatie met therapie met somatostatine-analogen (SSA) bij volwassenen, in geval van onvoldoende controle van de diarree middels SSA-therapie.'

Telotristat is beschikbaar als 250 mg filmomhulde tablet. De aanbevolen dosering is 250 mg driemaal daags (oraal).

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is telotristat (Xermelo®) niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen, omdat er geen sprake is van een gelijksoortig indicatiegebied.

Op grond van bovenstaande kan telotristat (Xermelo®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of telotristat in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van diarree veroorzaakt door het carcinoïdsyndroom, telotristat een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo als toevoeging aan de behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA (op zijn minst in de maximale geregistreerde dosering om de 4 weken) en eventueel ondersteunende symptomatische behandeling.

Budget impact analyse

Rekening houdend met de diverse aannames omtrent onder andere het aantal patiënten, en de verhouding tussen responders en vroegtijdige stakers, zal opname op lijst 1B van het GVS van telotristat (Xermelo®) bij behandeling van diarree bij volwassenen met een NET tumor gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de 0,8 en 1,2 miljoen euro in het 3^e jaar na opname in het GVS. Er wordt hier een spreiding weergegeven omdat het onzeker is welk percentage patiënten de behandeling zal staken bij onvoldoende effect. Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
6 augustus 2018

Onze referentie
2018038766

Gepast gebruik

In de SmPC van telotristat is sprake van een evaluatie van het effect na 12 weken. Ook de behandelaren uit de expertisecentra geven in hun gezamenlijke verklaring aan dat zij de behandeling zullen evalueren na 3 maanden en bij onvoldoende effect de behandeling te staken.

Advies

Telotristat (Xermelo®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om telotristat (Xermelo®) op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 18/08
Telotristat (Xermelo®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 30 juli 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017034305
Volgnummer	2018008051
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Telotristat (Xermelo®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling Budget Impact Analyse—10
- 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Voorstel voor een FK-advies—13

6 Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 15 januari 2018 verzoekt de minister voor Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel Telotristat (Xermelo®).

1.1 Telotristat (Xermelo®)

Samenstelling

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg telotristat-ethyl.

Geregistreerde indicatie

Telotristat-ethyl (Xermelo®) is geïndiceerd voor de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom (CS) in combinatie met somatostatine-analogen (SSA) bij volwassenen, in geval van onvoldoende controle van de diarree middels SSA-therapie.

Dosering

De aanbevolen dosis bedraagt 750 mg telotristat-ethyl per dag (driemaal daags 250 mg).

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 23 juli 2018.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van telotristat is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Behandelingen voor het carcinoid syndroom (CS) door NET zijn enerzijds antitumor behandelingen die invloed hebben op NET zelf en daarmee mogelijk ook op verschijnselen van het CS en anderzijds symptomatische behandelingen die gericht zijn op de diarree symptomen van CS alleen.

Indien chirurgie met curatieve intentie niet mogelijk is, dan worden standaard somatostatine-analogen (SSA; lanreotide of octreotide) ingezet. Voor betere controle van CS wordt soms een hogere off-label dosering toegepast (bijvoorbeeld door het hanteren van een hogere toedieningsfrequentie), mits deze door de individuele patiënt nog goed verdragen wordt en effectief (werkzaam) blijkt te zijn. Indien de klinische symptomen van het CS onvoldoende onder controle zijn wordt ondersteunende symptomatische behandeling toegevoegd, dit zijn meestal antidiarree middelen zoals loperamide, colestyramine en morfinedrank, met wisselende effectiviteit. Dit behandelregime wordt daarom vaak aangevuld met subcutane "rescue" injecties van kortwerkend SSA octreotide, indien nodig. Andere therapeutische medicamenteuze opties bij NET, die in de meest recente ENETS guidelines genoemd worden, zijn interferon, pasireotide, everolimus en PRRT. Everolimus en PRRT hebben alleen een toepassing bij progressieve ziekte en niet bij diarree symptomen van CS. Interferon-alfa wordt slechts in enkele Nederlandse centra sporadisch als laatste behandeloptie gebruikt voor CS vanwege associatie met meer toxiciteit en wisselende resultaten. Pasireotide wordt in Nederland niet toegepast voor de behandeling van NET.

Loperamide is opgenomen in het GVS onder voorwaarden (uitsluitend voor een verzekerde die blijkens het voorschrift langer dan zes maanden aaneengesloten op het geneesmiddel is aangewezen en voor wie het geneesmiddel is voorgeschreven ter behandeling van een chronische aandoening, tenzij het betreft een voor de verzekerde nieuwe medicatie).

Morfine is opgenomen in het GVS in cluster 0N02AAAO en wordt voornamelijk toegepast bij pijn.

Orale geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen met als indicatie diarree of NET met CS komen in aanmerking voor toetsing van onderlinge vervangbaarheid. Dit zijn de middelen loperamide en colestyramine. Interferon alfa en de somatostatine-analogen lanreotide of octreotide komen niet in aanmerking voor toetsing vanwege een verschil in toedieningsweg.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied

Telotristat tabletten zijn geïndiceerd voor aanhoudende diarree symptomen van CS in combinatie met SSA, in geval van onvoldoende controle van de diarree middels SSA-therapie.

Loperamide is opgenomen in cluster 0A07DAAO van het GVS en is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van acute of chronische diarree, wanneer causale therapie onmogelijk is, bij volwassenen en kinderen ≥ 2 jaar.

Colestyramine is in het GVS opgenomen in cluster 0C10ACAO voor hypercholesterolemie. Een andere toepassing is diarree door ziekte en/of verlies van het ileum, cholerische diarree en diarree door vagotomie, radiatie-enteritis en partiële gastrectomie. Hypercholesterolemie is de voornaamste en grootste indicatie.

Telotristat remt specifiek de overproductie van serotonine. Volgens de SmPC wordt serotonine overdreven uitgescheiden bij patiënten met carcinoïdsyndroom. Telotristat kan door deze specifieke remming niet toegepast worden bij andere oorzaken van diarree. Loperamide is geïndiceerd voor diarree, wanneer causale therapie onmogelijk is. De indicatie van telotristat komt daarmee niet overeen met de indicatie van loperamide.

Conclusie: Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

n.v.t.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

n.v.t.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

n.v.t.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Telotristat (Xermelo®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan telotristat ethyl (Xermelo®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of telotristat ethyl in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten

Toediening van telotristat 250 mg 3x/dag resulteert, ten opzichte van placebo en als toevoeging aan behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA, in een geringe gemiddelde afname van het aantal stoelgangen per dag (-0,81).

Het eindpunt 'responder' wordt echter beschouwd als meer relevant (minstens 30% daling van het aantal stoelgangen t.o.v. de Ausgangssituatie en gedurende minimaal 50% van de totale behandelduur). Er bestaat een groot effect van telotristat op dit 'responder' eindpunt, met een absolute toename van 24% van het aantal responders (RR 2,1, 95% BI: 1,1 – 4,3; NNT 4, 95% BI: 2 – 25). We concluderen dat telotristat het aantal stoelgangen met minstens 30% t.o.v. de Ausgangssituatie voor een periode van minimaal 50% van de totale behandelduur (het zijn van een responder) in vergelijking met placebo waarschijnlijk in klinisch relevante mate verlaagt.

In de totale studiepopulatie was er geen significant effect op de overall kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), maar slechts op de diarree subschaal waarbij de SMD onder de default klinische relevantie grens ligt.

Ongunstige effecten

De ongunstige effecten geassocieerd met telotristat 250 mg 3dd zijn mild en worden over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen bestaan uit buikpijn, vermoeidheid, en een klinisch niet relevant verhoogd gamma-glutamyltransferase. De frequentie van staken met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten, of in het optreden van ernstige ongunstige effecten, is niet statistisch significant verschillend tussen de telotristat 250 mg en placebo groepen.

Ervaring

De ervaring met telotristat is beperkt.

Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van telotristat 250 mg is breed, maar het gebruik wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score C) omdat er geen gegevens beschikbaar zijn. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis wordt continue monitoring op mogelijke bijwerkingen en verslechtering van de leverfunctie aanbevolen. Daarnaast wordt monitoring voor suboptimale werkzaamheid van CYP2B6 en CYP3A4-substraten aanbevolen.

Gebruiksgemak

Telotristat moet 3 maal daags oraal worden ingenomen.

Conclusie therapeutische waarde

Toediening van telotristat 250 mg 3x/dag resulteert, ten opzichte van placebo en als toevoeging aan behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA, in een geringe gemiddelde afname van het aantal stoelgangen per dag (-0,81). Het eindpunt 'responder' wordt echter beschouwd als meer relevant (minstens 30% daling van het aantal stoelgangen t.o.v. de Ausgangssituatie en gedurende minimaal 50% van de totale behandelduur). Er bestaat een groot effect van telotristat op dit

'responder' eindpunt, met een absolute toename van 24% van het aantal responders (RR 2,1, 95% BI: 1,1 – 4,3; NNT 4, 95% BI: 2 – 25). We concluderen dat telotristat het aantal stoelgangen met minstens 30% t.o.v. de uitgangssituatie voor een periode van minimaal 50% van de totale behandelduur (het zijn van een responder) in vergelijking met placebo waarschijnlijk in klinisch relevante mate verlaagt.

In de totale studiepopulatie was er geen significant effect op de overall kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), maar slechts op de diarree subschaal waarbij de SMD onder de default klinische relevantie grens ligt.

De ongunstige effecten geassocieerd met telotristat 250 mg 3dd zijn mild tot matig en worden over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen bestaan uit buikpijn, vermoeidheid, en een klinisch niet relevant verhoogd gamma-glutamyltransferase. Desondanks wordt bij patiënten met een leverfunctiestoornis continue monitoring op mogelijke ongunstige effecten en verslechtering van de leverfunctie aanbevolen.

De frequentie van staken met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten, of in het optreden van ernstige ongunstige effecten, is niet statistisch significant verschillend tussen de telotristat 250 mg en placebo groepen.

Alles tezamen genomen resulteert dit in een therapeutische meerwaarde van telotristat 250 mg als toevoeging aan optimaal ingestelde therapie met een langwerkend SSA eventueel in combinatie met antidiarree middelen. In de SmPC van telotristat staat vermeld om het effect na 12 weken te evalueren. Ook de behandelaren uit de expertisecentra geven in hun gezamenlijke verklaring aan dat zij de behandeling zullen evalueren na 3 maanden.

Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

3.2 Beoordeling Budget Impact Analyse

Er is vorig jaar een vrijstelling voor farmaco-economisch onderzoek verleend. Er zijn twee scenario's opgesteld waarbij wordt uitgegaan van ofwel een hoog percentage patiënten dat de behandeling al na 3 maanden stopt (57%) ofwel een laag percentage patiënten (29%). Dit heeft te maken met de onzekerheid op dit punt. De geschatte meerkosten in het eerste scenario (hoog percentage stoppers) bedragen in 2020 ongeveer €0,8 miljoen. Bij het tweede scenario (laag percentage stoppers) bedragen deze kosten in 2020 ongeveer €1,2 miljoen. In 2020 zouden dan respectievelijk 64 (hoog percentage stoppers) danwel 95 (laag percentage stoppers) patiënten worden behandeld.

3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Telotristat ethyl (Xermelo®) komt in aanmerking voor een plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

- 4 **Conclusie plaatsing in GVS**
Telotristat ethyl (Xermelo®) komt in aanmerking voor een plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

5 Voorstel voor een FK-advies

Voor de behandeling van secretoire diarree bij het carcinoïd syndroom kan telotristat 250 mg 3x/daags worden toegevoegd aan een optimale behandeling met langwerkende SSA therapie, eventueel in combinatie met conventionele anti-diarreemiddelen.

6

Literatuur

- 1 Samenvatting van de productkenmerken telotristat (Xermelo®).
- 2 European Public Assessment Report (EPAR) telotristat ethyl (Xermelo®), 2017.
URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Public_assessment_report/human/003937/WC500237110.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003937/WC500237110.pdf)



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport Telotristat (Xermelo®) bij de behandeling van diarree veroorzaakt door het carcinoïdsyndroom

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 30 juli 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017034305
Volgnummer	2018001660
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 6

- 1.1 Achtergrond 6
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 9

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 11

- 2.1 Zoekstrategie 11
- 2.2 Databases & websites 11
- 2.3 Selectiecriteria 11

3 Resultaten 13

- 3.1 Resultaten literatuursearch 13
- 3.2 Gunstige effecten 13
- 3.3 Ongunstige effecten 20
- 3.4 Ervaring 23
- 3.5 Toepasbaarheid ¹² 23
- 3.6 Gebruiksgemak ¹² 24
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 25

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 27

- 4.1 Oud advies Voor de behandeling van chronische diarree bij kanker staat op palliatieve de geldende behandelrichtlijn. 27
- 4.2 Nieuw advies Voor de behandeling van secretore diarree bij het carcinoïd syndroom kan telotristat 250 mg 3x/daags worden toegevoegd aan een optimale behandeling met langwerkende SSA therapie, eventueel in combinatie met conventionele anti-diarreemiddelen. 27

5 Literatuur 29

Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 31

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 32

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 33

Bijlage 4: Baselinekarakteristieken 34

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van telotristat bij de behandeling van diarree veroorzaakt door het carcinoïdsyndroom. Telotristat is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van diarree veroorzaakt door het carcinoïdsyndroom, telotristat een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo als toevoeging aan de behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA (op zijn minst in de maximale geregistreerde dosering om de 4 weken) en eventueel ondersteunende symptomatische behandeling.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van telotristat.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 23 juli 2018 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Het neuro-endocriene systeem bestaat uit cellen die de afgifte van hormonen reguleert. Deze cellen bevinden zich door het hele lichaam. In dit systeem kunnen neuro-endocriene neoplasieën ontstaan, die goed (neuro-endocriene tumoren – NET) of slecht (neuro-endocriene carcinomen – NEC) zijn gedifferentieerd. De differentiatiegraad zegt iets over het biologisch gedrag van de tumor, bijvoorbeeld over de groeisnelheid.¹⁻³

NET kunnen vervolgens worden ingedeeld in functionele en niet-functionele NET. Functionele tumoren produceren een overmaat aan hormonen of hormoonachtige stoffen en niet-functionele NET produceren deze niet.

De gradering zegt iets over de groeisnelheid en dus de kwaadaardigheid. Een NET graad 1 is een traag groeiende tumor en een NET graad 2 heeft een middelmatige groeisnelheid.

NET kunnen verschillende stoffen produceren, waaronder ook serotonine. De productie van serotonine, maar ook andere stoffen, geeft aanleiding tot het carcinoïdsyndroom.³

1.1.2 Symptomen

De belangrijkste symptomen bij het carcinoïdsyndroom zijn diarree, flushes (ook wel opvliegers genoemd), buikpijn/buikkrampen, moeheid en benauwdheid. Deze klachten hoeven echter niet allemaal en ook niet tegelijkertijd bij iedereen met het carcinoïdsyndroom voor te komen.

Diarree bij patiënten met het carcinoïdsyndroom kan andere oorzaken hebben dan het syndroom zelf, namelijk:

- Short bowel na dunne darm chirurgie (na verwijdering van de primaire carcinoïd tumor)
- Steatorrhoe – vooral bij gebruik van somatostatine analogen
- Bacteriële overgroei

Deze oorzaken dienen eerst uitgesloten/behandeld te zijn alvorens kan worden gesproken over secretoire diarree t.g.v. het carcinoïdsyndroom.

In principe ontstaat dit carcinoïdsyndroom bij uitzaaiingen in de lever. Echter, bij een carcinoïd in de longen, de thymus of het ovarium, kan een carcinoïd ook de typische klachten geven van het carcinoïdsyndroom zonder dat er uitzaaiingen in de lever zitten. Dit komt omdat bij een carcinoïd in de longen of thymus o.a. de serotonine direct in de grote bloedsomloop terecht komt. Een carcinoïd van het maag/darmkanaal zal deze klachten minder snel geven omdat het bloed eerst door de lever gaat en daar wordt het hormoon (serotonine) geïnactiveerd (first-pass effect). Pas op het moment dat er uitzaaiingen in de lever zijn, zal het hormoon vanuit de lever in de grote bloedsomloop terecht komen waardoor de symptomen ontstaan. Een carcinoïd in de dunne darm zal daarom geen beeld van een carcinoïdsyndroom geven als er geen uitzaaiingen zijn.⁴

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

NET is een zeldzame ziekte en wordt gekenmerkt door langzame groei en een late diagnose. Op basis van een pan-Europees prevalentie onderzoek in 2013 is de Europese NET prevalentie geëxtrapoleerd en berekend op ongeveer 103.000 patiënten (2 patiënten per 10.000 inwoners).⁵

De prevalentie van een NET met het carcinoïdsyndroom is dan ongeveer 1 per 10.000 patiënten wat doorgerekend ongeveer 52.000 patiënten met het carcinoïd

syndroom in de EU betekent.⁶ Er zijn geen prevalentiegegevens gepubliceerd specifiek voor Nederland.

Voor de incidentie kan worden uitgegaan van een grote Nederlandse epidemiologische studie.⁷ De incidentie van graad 1 of 2 NET in 2010 is 3,2 per 100.000 inwoners in Nederland (G1 NET: 3.0/100.000; en G2 NET 0,2/100.000).

Het merendeel van de patiënten dat het carcinoïd syndroom krijgt, zijn patiënten met G1 of G2 NET (79%).⁸ Patiënten met graad 3 neuro-endocrien carcinoom (NEC) hebben over het algemeen een slechtere overleving. IKNL meldt dat in 2014 bijna 850 nieuwe patiënten gediagnosticeerd zijn met een NET, en ruim 400 patiënten met een NEC (exclusief longen).⁹

Uit de NKR blijkt dat de incidentie en prevalentie van GI carcinoid tumoren respectievelijk 555 en 3624 bedraagt. Ongeveer 10% van de patiënten ontwikkelt carcinoid syndroom en een klein deel daarvan heeft persisterende diarree die niet met andere middelen te behandelen is. Voor deze patiënten (volgens de expertise centra 30-50 per jaar) zou telotristat uitkomst bieden.

1.1.4 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Er zijn diverse behandelopties voor gemetastaseerde NET die carcinoïd syndroom veroorzaken, afhankelijk van de locatie en de uitgebreidheid van de tumor. De thans in Nederland gehanteerde Europese ENETS richtlijn (2016) vermeldt als 1^e behandeloptie chirurgie met curatieve of palliatieve intentie (debulking van de tumor; leidt tevens tot minder hormoon overproductie).¹⁰

Indien chirurgie niet mogelijk is, dan worden standaard somatostatine-analogen (SSA; lanreotide of octreotide) ingezet. De dosering betreft de maximale geregistreerde dosering (octreotide LAR 30 mg IM per 4 weken, of lanreotide autosolution 120 mg diep SC per 4 weken) of een hogere off-label dosering die door de patiënt nog goed verdragen wordt en waarbij het gewenste effect (controle van het carcinoïd syndroom) wordt bereikt. In een aantal gevallen betekent dit dat een hogere toedieningsfrequentie van de beschikbare langwerkende SSA wordt toegepast (bijv. een toedieningsfrequentie om de 2 of 3 weken i.p.v. 4 weken. In een studierapport blijkt dat het aantal responders op octreotide LAR 40 mg q28d gegeven, 27% is).

In de Europese ENETS richtlijn wordt tevens gesteld dat, na registratie van telotristat, telotristat wordt aanbevolen als toevoeging aan SSA voor de behandeling van refractaire diarree t.g.v. het carcinoïd syndroom. Er wordt geen voorkeur uitgesproken voor het ophogen van de SSA dosering, of voor toevoeging van telotristat indien er onvoldoende controle met de geregistreerde dosering van de langwerkende SSA analogen wordt bereikt.¹⁰

In de ingestuurde expert opinie wordt tevens vermeld dat bij onvoldoende respons op SSA therapie vaak ondersteunende symptomatische behandeling wordt gegeven, meestal in de vorm van loperamide, colestyramide en morfinedrank, met wisselende effectiviteit. Dit behandelregime wordt vaak aangevuld met subcutane "rescue" injecties van kortwerkend SSA octreotide, vaak door de patiënt zelf tot maximaal 3x daags toegediend, indien nodig.

In de expert opinie wordt ook vermeld dat het mogelijk is dat telotristat ethyl de toepassing van genoemde ondersteunende middelen minder noodzakelijk maakt en daarmee deels kan vervangen.

In de ENETS richtlijn wordt geen uitspraak gedaan over de effectiviteit / plaats in de behandeling van deze genoemde ondersteunende behandeling.¹⁰

Andere opties bij NET, die in de meest recente ENETS richtlijn worden genoemd, zijn interferon, pasireotide, everolimus en Peptide Receptor Radionuclide Therapie (PRRT).¹⁰ Pasireotide wordt in deze richtlijn alleen in de vorm van een klinische studie aangeraden, omdat het nog niet wordt toegepast/niet is geregistreerd voor NET met carcinoïd syndroom.¹⁰

In het algemeen kan worden gesteld dat de toepassing van everolimus en PRRT plaatsvindt wanneer er sprake is van radiologische progressie en worden primair ingezet vanwege hun effect op de tumorload.^{expertopinie, 10} Everolimus is geregistreerd voor de behandeling van niet te opereren/gemetastaseerde NET van de pancreas en niet-functionele NET (dus geen verhoogde uitscheiding van o.a. serotonine) van de darmen/longen, bij volwassenen met progressieve ziekte.

In de ENETS richtlijn wordt interferon-alfa genoemd als een tweedelijns optie voor de behandeling van refractair carcinoïd syndroom.¹⁰ Interferon-alfa wordt volgens de expert opinie slechts in enkele Nederlandse centra sporadisch gebruikt als laatste behandeloptie voor CS vanwege associatie met meer toxiciteit en wisselende resultaten. Dit komt overeen met de plaats van interferon, als laatste stap in de behandeling van refractair carcinoïd syndroom, in overige publicaties waarin voorstellen worden gedaan voor een behandelsequentie.¹¹

De conclusie is dat telotristat kan worden toegevoegd aan de behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA (op zijn minst in de maximale geregistreerde dosering om de 4 weken) en eventueel ondersteunende symptomatische behandeling.

De vergelijkende behandeling is daarom placebo als toevoeging aan behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA (op zijn minst in de maximale geregistreerde dosering om de 4 weken) en eventueel ondersteunende symptomatische behandeling.

1.1.5 Telotristat (Xermelo®) 250 mg film omhulde tabletten¹²

1.1.5.1 Geregistreerde indicatie ¹²

Xermelo® is geïndiceerd voor de behandeling van diarree veroorzaakt door het carcinoïd syndroom in combinatie met therapie met somatostatine-analogen (SSA) bij volwassenen in geval van onvoldoende controle van de diarree middels SSA-therapie.

1.1.5.2 Dosering ¹²

De aanbevolen dosering is 250 mg driemaal daags (oraal).

De beschikbare gegevens suggereren dat de klinische respons gewoonlijk wordt bereikt binnen de 12 weken behandeling. Het wordt aanbevolen om het voordeel van voortgezette therapie opnieuw te evalueren bij een patiënt die geen respons vertoont binnen dit tijdsinterval.

1.1.5.3 Werkingsmechanisme ¹²

Zowel de prodrug (telotristat-ethyl) als zijn actieve metaboliet (telotristat) zijn remmers van L-tryptofaanhydroxylasen (TPH1 en TPH2, de snelheidsbeperkende stappen in de biosynthese van serotonine). Serotonine speelt een cruciale rol in de regulatie van verschillende belangrijke fysiologische processen, waaronder secretie, motiliteit, ontsteking en gevoel in het maag-darmkanaal, en wordt overdreven uitgescheiden bij patiënten met carcinoïdsyndroom. Via remming van perifere TPH1 vermindert telotristat de productie van serotonine, waardoor de symptomen geassocieerd met carcinoïdsyndroom afnemen.

1.1.5.4 Bijzonderheden

Telotristat ethyl heeft sinds 2017 marktauthorisatie als weesgeneesmiddel voor

bovengenoemde indicatie.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van Telotristat (Xermelo®) bij diarree veroorzaakt door het carcinoïdsyndroom vergeleken met placebo, beiden als toevoeging aan de behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA (op zijn minst in de maximale geregistreerde dosering om de 4 weken) en eventueel ondersteunende symptomatische behandeling?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met een gemetastaseerde neuro-endocriene tumor (NET) met diarree veroorzaakt door het carcinoïd syndroom, die onvoldoende controle van de diarree ervaren tijdens optimale behandeling met een langwerkende somatostatine-analoog (SSA; op zijn minst in de maximale geregistreerde dosering om de 4 weken), eventueel aangevuld met ondersteunende middelen (bijv. kortwerkend SSA, loperamide, morfine drank, colestyramide).

1.2.3 Interventie

Telotristat ethyl 250 mg driemaal daags (oraal)

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Placebo, als toevoeging aan een optimale behandeling met een langwerkende somatostatine-analoog (SSA; op zijn minst in de maximale geregistreerde dosering om de 4 weken), eventueel aangevuld met ondersteunende middelen (bijv. kortwerkend SSA, loperamide, morfine drank, colestyramide).

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Er is geen EMA richtlijn waarin uitkomstmaten worden beschreven.

De EMA heeft bij de beoordeling voor markttoelating de volgende uitkomstmaten/aspecten voor gunstige effecten betrokken: verandering in gemiddelde aantal stoelgangen per dag (primair eindpunt), en secundair de proportie responders ($\geq 30\%$ reductie van het aantal stoelgangen t.o.v. de uitgangssituatie, voor een duur van minstens 50% van de behandelperiode), en kwaliteit van leven.⁶

In de expert opinie wordt gesteld dat de reductie van het aantal stoelgangen een belangrijke uitkomstmaat is. De definitie voor een responder ($\geq 30\%$ reductie van het aantal stoelgang in de uitgangssituatie, voor een duur van minstens 50% van de behandelperiode) is volgens hen waarschijnlijk klinisch relevant.

Naast verandering in de klinische symptomen (aantal stoelgangen, buikkrampen, aandrang en fecale consistentie) wordt in de expert opinie ook vermeld dat veranderingen in kwaliteit van leven (zoals emotioneel functioneren, sociaal functioneren) relevant zijn voor deze patiëntengroep.

1.2.6 Relevante follow-up duur

Minstens 12 weken.⁶

1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken

Dubbelblinde, parallel groep, gerandomiseerde studie

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: telotristat OR telotristat ethyl OR Xermelo AND/OR carcinoid syndrome.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van tot 2 februari 2018

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusiecriteria:

- RCTs of systematische review met meta-analyse

Exclusiecriteria:

- Abstracts waarvan de studie niet nader is omschreven in de EPAR

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er is 1 studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 1**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Kenmerken geïncludeerde studie

De superioriteit van telotristat 250 mg en 500 mg 3x maal daags, als aanvulling op optimaal ingesteld SSA therapie, is onderzocht ten opzichte van placebo in een direct vergelijkende, geblindeerde, parallel-groep studie (TELESTAR studie).⁴ Patiënten met refractaire diarree t.g.v. het carcinoïd syndroom werden 1:1:1 gerandomiseerd naar één van de behandelarmen (n=45 telotristat 250 mg, n=46 telotristat 500 mg, n=45 placebo) en werden behandeld gedurende 12 weken. De primaire uitkomstmaat was de verandering in het gemiddelde aantal stoelgangen/dag na 12 weken t.o.v. de uitgangssituatie. Secundaire uitkomstmaten waren verandering in kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), en de proportie responders (30% of meer afname in aantal stoelgangen [t.o.v. baseline] voor meer dan 50% van de dubbelblinde behandel periode).

Omdat uiteindelijk alleen de 250 mg 3x daags toediening is geregistreerd, en niet 500 mg 3x daags, worden resultaten slechts voor de 250 mg 3x daags dosering weergegeven.⁶

Voor een gedetailleerde uiteenzetting van de kenmerken van de geïncludeerde studie zie **bijlage 1**. Zie **bijlage 4** voor een uiteenzetting van de baseline-karakteristieken van de studiepopulatie.

3.2.2 Kwaliteitsbeoordeling geïncludeerde studie

Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen is gebruik gemaakt van de Grade-methode. Eerst is de interne kwaliteit van de studie beoordeeld. Hiervoor is gebruik gemaakt van de *risk of bias* checklist voor RCTs. De kwaliteit van het bewijs staat per uitkomstmaat en per kwaliteitscriterium, voorzien van argumenten, weergegeven in **Tabel 1**. In de volgende paragraaf zijn de resultaten van de cruciale uitkomstmaten uitgeschreven.

3.2.3 Evidentie gunstige effecten

Cruciale uitkomstmaten

Gemiddelde verandering in aantal stoelgangen t.o.v. uitgangssituatie (12 weken)

Toediening van telotristat 250 mg 3x daags resulteert, over een periode van 12 weken, in een statistisch significant verschil in verandering van het aantal stoelgangen/dag, ten opzichte van placebo. De gemiddelde afname in het aantal stoelgangen/dag bedroeg in de telotristat 250 mg arm 1.43 (SD: 1.36), en 0.62 (SD: 0.83) in de placebo arm. Het absolute verschil in gemiddelde afname in het aantal stoelgangen/dag bedraagt daarmee -0,81 (95% BI: -1,28; -0,34). Dit resulteert in een 'standardized mean difference' (SMD) van -0,71 (95% BI: -1,15; -0,29) ten gunste van telotristat 250 mg 3x daags.

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van telotristat 250 mg 3x daags op de gemiddelde verandering in aantal stoelgangen/dag is weergegeven in **Tabel 1**.

Proportie responders

Toediening van telotristat 250 mg 3x daags resulteert, over een periode van 12 weken, in een statistisch significant verschil in het aantal responders, ten opzichte van placebo. De proportie responders bedroeg in de telotristat 250 mg arm 44.4%, en 20% in de placebo arm. Het absolute verschil in de proportie responders bedraagt daarmee 24% (95% BI: 4 – 46). Dit komt overeen met een number needed to treat van 4 (95% BI: 2 – 25).

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van telotristat 250 mg 3x daags op de proportie responders is weergegeven in **Tabel 1**.

Kwaliteit van leven

Er was geen statistisch significant groepsverschil voor de overall score voor kwaliteit van leven, zoals gemeten met de EORTC QLQ-C30 'global healthstatus/QoL'. De gemiddelde verandering bedroeg respectievelijk 1.7 (19.1) punt en -2.0 (18.3) punten in de telotristat 250 mg 3x daags en placebo groepen (een hogere score betekent een betere uitkomst). Het groepsverschil bedraagt daarmee 3.7 punten (95% BI: -4.6; 12.0).

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van telotristat 250 mg 3x daags op de kwaliteit van leven is weergegeven in **Tabel 1**.

Tabel 1: Grade evidence profile Telotristat 250 mg 3x/daags (Xermelo®) vs. placebo

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie		
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Telotristat 250 mg (n=45)	Placebo (n=45)			Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)
Gemiddelde verandering (SD) in aantal stoelgangen (t.o.v. studie aanvang), 12 weken												
1	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^a	Niet gevonden	-1,43 (1,36)	-0,62 (0,83)	-	-0,81 (-1,28; -0,34) SMD: -0,71 (-1,15; -0,29)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
% Responders (30% afname van het aantal stoelgangen t.o.v. studie aanvang, voor een periode van minstens 50% van de follow-up)												
1	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^b	Niet gevonden	44,4%	20,0%	2.2 (1.1 – 4.3)	24% (4 – 46) P=0.02	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven – overall (gemiddelde verbetering [SD] t.o.v. studie aanvang, gemeten middels EORTC QLQ-C30 'global health status/QoL', hogere score is een betere uitkomst)												
1	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^c	Niet gevonden	1.7 (19.1)	-2.0 (18.3)	-	3.7 (-4.6; 12.0) SMD: 0,20 (-0,24; 0,64)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow-up: 12 weken)												
2	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Zeer ernstig ^d	Niet gevonden	16/70 (22,9%)	12/71 (16,9%)	1,35 (0,69 – 2,65)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs									Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Telotristat 250 mg (n=45)	Placebo (n=45)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Incidentie met ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten (follow-up: 12 weken)												
2	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Zeer ernstig ^d	Niet gevonden	9/70 (12,9%)	9/71 (12,7%)	1,01 (0,43 – 2,40)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; SMD; gestandaardiseerd gemiddeld verschil

Toelichting

- Betrouwbaarheidsinterval van de SMD ligt ook boven de -0,5
- Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de RR van 1,25 voor klinisch relevantie.
- Het betrouwbaarheidsinterval van de SMD doorkruist ook de 0 van 'geen effect'.
- Betrouwbaarheidsinterval van het relatieve risico doorkruist zowel de default grenzen van 0,75 als 1,25. Daarom wordt met 2 stappen afgewaardeerd.

Tabel 2. Meest frequente ongunstige effecten

	Telotristat (Xermelo®)¹²
Zeer vaak (≥ 10%)	Buikpijn (boven- en onderbuik), verhoging gamma-glutamyltransferase, vermoeidheid

3.2.4 Discussie

In de TELESTAR trial is een verschil in het percentage responders gevonden van 24%. Bij een uitgangsgemiddelde van 6 stoelgangen per dag, komt het zijn van een responder neer op een reductie van gemiddeld 2 of meer stoelgangen per dag voor meer dan 50% van de behandelperiode.

Bij de interpretatie van het effect van telotristat op de stoelgang (diarree) onderscheidt het eindpunt 'responder' zich van het eindpunt 'gemiddelde frequentie van stoelgangen':

- (In het eindpunt 'gemiddelde frequentie van stoelgangen' wordt geen rekening gehouden met de duur van het effect (minstens 50% van de behandelduur). Dit wordt wel gedaan in de 'responder' definitie (minstens 30% daling van het aantal stoelgangen t.o.v. de uitgangssituatie en gedurende minimaal 50% van de totale behandelduur). De duur van het effect is ook volgens de EMA een belangrijk aspect bij het interpreteren van een effect op het aantal stoelgangen.
- (De 'responder' definitie is dus een andere, meer relevante, uitkomstmaat dan de 'frequentie van stoelgangen', en er zijn aanwijzingen dat dit eindpunt is geassocieerd met verbeteringen in de kwaliteit van leven en andere symptomen.

De puntschatting van het relatieve risico voor het zijn van een responder bedraagt 2,2. De default grens voor klinische relevantie voor het relatieve risico van de proportie responders (1,25) wordt door het betrouwbaarheidsinterval doorkruist (1,1), waardoor er enige onzekerheid is over de klinische relevantie van het relatieve effect. Dit leidt tot een redelijke kwaliteit van bewijs.

Het absolute verschil in het percentage responders (24%) leidt tot een NNT van 4. We concluderen daarom dat telotristat het aantal stoelgangen met minstens 30% t.o.v. de uitgangssituatie voor een periode van minimaal 50% van de totale behandelduur (het zijn van een responder) in vergelijking met placebo waarschijnlijk in klinisch relevante mate verlaagt.

Er was een verschil in blootstelling aan andere diarreemiddelen, maar er zijn geen aanwijzingen dat dit een klinische relevante invloed heeft gehad op de effectschatters. Daarom is hiervoor niet afgewaardeerd binnen GRADE (Analyse vanuit EPAR: RRs binnen niet-gebruikers [1,5] en in de totale studiepopulatie [2,2] zitten in zelfde orde van grootte). De effectschatters komen in beide gevallen boven default klinische relevantiegrens uit waarbij in beide gevallen met 1 stap wordt gedowngraded voor imprecisie, waardoor we op een redelijke kwaliteit van bewijs komen. Daarnaast heeft een expert n.a.v. de consultatie aangegeven dat conventionele anti-diarreemiddelen niet werkzaam zijn bij secretoire diarree, zoals het geval is bij CS.

De kwaliteit van leven is, als secundaire uitkomstmaat, gemeten aan de hand van de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. Deze vragenlijst is niet ontwikkeld/gevalideerd binnen patiënten met NET met carcinoid syndroom. Er zijn geen MCID waarden binnen deze populatie gepubliceerd.

Er was geen significant effect op de overall score voor kwaliteit van leven, en tevens niet op de subschalen 'sociaal functioneren' en 'emotioneel functioneren' welke de experts als relevant hebben aangemerkt. Er was een positief effect op de diarree subschaal.^{4,6}

De gemiddelde verandering in diarree subschaal score bedroeg respectievelijk -19,2 punten en -8,5 punten in de telotristat 250 mg 3x daags en placebo groepen (een lagere score betekent een betere uitkomst). De gemiddelde scores waren respectievelijk 80.3 en 74.6 bij studie aanvang.^{4,6}

Het verschil in de kwaliteit van leven op de diarree subschaal bedraagt -10,7 punten

(95% BI: -22,2; 0.78). Dit resulteert in een 'standardized mean difference' (SMD) van -0,41 (95% BI: -0,86; 0,03) waarbij het betrouwbaarheidsinterval breed is en de 0 van geen verschil doorkruist.

In de kwalitatieve exit interview studie¹³ (subset van 35 patiënten uit de TELESTAR trial, waarbij de patiënten vóór aanvang van de TELESTAR trial en randomisatie werden gerekruteerd voor deelname) kwam naar voren dat de afname in het aantal stoelgangen voor 20 van de 35 patiënten werd omschreven als klinisch betekenisvol, en dat de frequente stoelgangen het belangrijkste en meest belastende symptoom is van het carcinoïd syndroom. Er zaten echter maar 9 patiënten op telotristat 250 mg, en 9 patiënten op placebo in deze subgroep studie. Van de 35 patiënten, waren er 12 erg tevreden met hun therapie. Die gebruiken allen telotristat. Uitgesplitst is dit: telotristat 250 mg 5/9 (56%), telotristat 500 mg 7/15 (47%), placebo 0/9 (0%).^{6,13}

In een niet gepubliceerd, draft manuscript (Cella et al), waarin het effect op de kwaliteit van leven (EORTC-QLQ-C30 en de ziekte specifieke EORTC-QLQ-GINET21) in een *post-hoc analyse* van de TELESTAR trial uiteengezet is voor *responders* en *non-responders* (ongeacht behandeling met telotristat of placebo). In dit studierapport met volledige onderzoeksgegevens is het zijn van een responder geassocieerd met een significante afname van de symptomen opvliegers, abdominale pijn, en aandrang, gastro-intestinale symptomen zoals gemeten op de EORTC-QLQ-GINET21, en tevens met de EORTC-QLQ-C30 domeinen globale gezondheidstoestand, diarree, pijn, dyspneu en misselijkheid/overgeven. Er zijn dus aanwijzingen dat het zijn van een responder resulteert in gunstige effecten op de kwaliteit van leven.

In de open-label extensie studie (alleen met 500 mg 3x daags; maar in de RCT fase bleek geen verschil tussen de 250mg en 500 mg groepen voor het effect op het aantal stoelgangen) bleven de effecten op de vermindering van het aantal stoelgangen, en op de kwaliteit van leven gelijk over een periode van 36 weken.⁶

3.2.5 Conclusie

Toediening van telotristat 250 mg 3x/dag resulteert, ten opzichte van placebo en als toevoeging aan behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA, in een geringe gemiddelde afname van het aantal stoelgangen per dag (-0,81). Het eindpunt 'responder' wordt echter beschouwd als meer relevant (minstens 30% daling van het aantal stoelgangen t.o.v. de uitgangssituatie en gedurende minimaal 50% van de totale behandelduur). Er bestaat een groot effect van telotristat op dit 'responder' eindpunt, met een absolute toename van 24% van het aantal responders (RR 2,1, 95% BI: 1,1 – 4,3; NNT 4, 95% BI: 2 – 25). We concluderen dat telotristat het aantal stoelgangen met minstens 30% t.o.v. de uitgangssituatie voor een periode van minimaal 50% van de totale behandelduur (het zijn van een responder) in vergelijking met placebo waarschijnlijk in klinisch relevante mate verlaagt.

In de totale studiepopulatie was er geen significant effect op de overall kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), maar slechts op de diarree subschaal waarbij de SMD onder de default klinische relevantie grens ligt.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Kenmerken geïncludeerde studies

De ongunstige effecten van telotristat 250 mg 3x/daags zijn onderzocht in de pivotal fase 3 TELESTAR studie (LX301), en worden verder ondersteunt door data uit een tweede fase 3 studie met eenzelfde studieopzet (LX303; n=25 telotristat 250 mg, n=26 placebo), behalve dat de studiepopulatie niet per definitie ontoereikende diarree symptoom controle had ten tijde van SSA therapie. Daarnaast is veiligheidsinformatie verzameld in een ongecontroleerde, multicenter, open label, lange termijn extensiestudie (n=10 telotristat 250 mg).^{4,6}

3.3.2 Evidentie ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten ($\geq 1/10$) na toediening van telotristat 250 mg zijn buikpijn, een verhoging van gamma-glutamyltransferase, en vermoeidheid (**Tabel 2**).¹² Deze ongunstige effecten werden geclassificeerd als mild tot matig van aard. De verhogingen in lever enzymen waren over het algemeen niet symptomatisch en niet geassocieerd met verhoging van de bilirubine spiegel, en waren voorbijgaand van aard.

Er was geen verschil tussen de telotristat 250 mg groep en de placebo groep in het optreden van events m.b.t. het centrale zenuwstelsel (bijv. depressie).

Cruciale uitkomstmaten

Ernstige geneesmiddel-gerelateerde ongunstige effecten

Over een periode van 12 weken, trad bij 9 van de 70 patiënten (12,9%) een ernstig geneesmiddel-gerelateerd ongunstig effect op tijdens de behandeling met telotristat 250 mg 3x daags. In de placebo arm betrof dit 9 van de 71 patiënten (12,7%). Dit resulteert in een relatief risico van 1,01 (95% BI: 0,43 – 2,40).

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van telotristat 250 mg 3dd ten opzichte van placebo op ernstige geneesmiddel-gerelateerde ongunstige effecten is weergegeven in **Tabel 1**.

Ongunstige effecten leidend tot staken van de behandeling

Over een periode van 12 weken, staakte 16 van de 70 patiënten (22,9%) met de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten in de telotristat 250 mg 3x daags arm. In de placebo arm betrof dit 12 van de 71 patiënten (16,9%). Dit resulteert in een relatief risico van 1,35 (95% BI: 0,69 – 2,65).

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van telotristat 250 mg 3dd ten opzichte van placebo op ongunstige effecten leidend tot staken van de behandeling is weergegeven in **Tabel 1**.

3.3.3 Conclusie

De ongunstige effecten geassocieerd met telotristat 250 mg 3dd zijn mild en worden over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen bestaan uit buikpijn, vermoeidheid, en een klinisch niet relevant verhoogd gamma-glutamyltransferase. De frequentie van staken met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten, of in het optreden van ernstige ongunstige effecten, is niet statistisch significant verschillend tussen de telotristat 250 mg en placebo groepen.

3.4 Ervaring

De ervaring met Telotristat is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met telotristat 250 mg vergeleken met placebo

<i>Telotristat 250 mg</i>	
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

3.4.1 Conclusie

De ervaring met telotristat is beperkt.

3.5 Toepasbaarheid ¹²

Contra-indicaties

Geen

Specifieke groepen

-Nierfunctiestoornis:

Er is geen specifieke studie uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis moeten met voorzichtigheid worden behandeld. Er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen beschikbaar voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Het gebruik van telotristat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en bij patiënten met nierfalen waarvoor dialyse is vereist.

-Leverfunctiestoornis:

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score A) kan het nodig zijn om de dosis te verlagen tot 250 mg tweemaal daags, afhankelijk van de verdraagzaamheid. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score B) kan het nodig zijn om de dosis te verlagen tot 250 mg eenmaal daags, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Het gebruik van telotristat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score C) omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

Interacties

-Kortwerkend octreotide:

Gelijktijdige toediening van kortwerkend octreotide met telotristat vermindert de systemische blootstelling aan telotristat, significant. Kortwerkend octreotide moet minimaal 30 minuten na toediening van telotristat toegediend worden, als behandeling met kortwerkend octreotide in combinatie met telotristat nodig is.

-CYP2B6-substraten:

Telotristat induceerde CYP2B6 *in vitro*. Het gelijktijdig gebruik van telotristat kan de werkzaamheid van geneesmiddelen die CYP2B6-substraten zijn (bijv. valproïnezuur, bupropion, sertaline), verminderen door hun systemische blootstelling te verlagen. Monitoring voor suboptimale werkzaamheid wordt aanbevolen.

-CYP3A4-substraten:

Het gelijktijdig gebruik van telotristat kan de werkzaamheid van geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn (bijv. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatine, ethinylestradiol, amplidipine, ciclosporine) verminderen door hun systemische blootstelling te verlagen. Monitoring voor suboptimale werkzaamheid wordt aanbevolen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Stijging van leverenzymen

In klinische studies werd een stijging van de leverenzymen waargenomen. Laboratoriummonitoring van de leverenzymen voor en tijdens de behandeling met telotristat wordt aanbevolen zoals klinisch aangewezen. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis wordt continue monitoring op mogelijke bijwerkingen en verslechtering van de leverfunctie aanbevolen. Patiënten die symptomen ontwikkelen die suggestief zijn voor een leverfunctiestoornis, moeten leverenzymtesten ondergaan en telotristat dient te worden stopgezet indien een leverbeschadiging wordt vermoed. De behandeling met telotristat mag niet hervat worden tenzij de leverbeschadiging door een andere oorzaak kan worden verklaard.

Depressieve stoornissen

Depressie, depressieve stemming en verminderde interesse werden gemeld in klinische studies bij bepaalde patiënten die met telotristat of placebo werden behandeld. Een causaal verband tussen depressieve stoornissen en telotristat werd niet vastgesteld. De patiënten moeten het advies krijgen om eventuele symptomen van depressie, depressieve stemming en verminderde interesse te melden aan hun arts.

3.5.1 Conclusie

De toepasbaarheid van telotristat 250 mg is breed, maar het gebruik wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score C) omdat er geen gegevens beschikbaar zijn. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis wordt continue monitoring op mogelijke bijwerkingen en verslechtering van de leverfunctie aanbevolen. Daarnaast wordt monitoring voor suboptimale werkzaamheid van CYP2B6 en CYP3A4-substraten aanbevolen.

3.6 Gebruiksgemak ¹²

Het gebruiksgemak van Telotristat is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van telotristat 250 mg vergeleken met placebo

	<i>Telotristat 250 mg</i>
Toedieningswijze	3dd
Toedieningsfrequentie	oraal

3.6.1 Conclusie

Telotristat moet 3 maal daags oraal worden ingenomen.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Toediening van telotristat 250 mg 3x/dag resulteert, ten opzichte van placebo en als toevoeging aan behandeling met optimaal ingesteld langwerkend SSA, in een geringe gemiddelde afname van het aantal stoelgangen per dag (-0,81). Het eindpunt 'responder' wordt echter beschouwd als meer relevant (minstens 30% daling van het aantal stoelgangen t.o.v. de uitgangssituatie en gedurende minimaal 50% van de totale behandelduur). Er bestaat een groot effect van telotristat op dit 'responder' eindpunt, met een absolute toename van 24% van het aantal responders (RR 2,1, 95% BI: 1,1 – 4,3; NNT 4, 95% BI: 2 – 25). We concluderen dat telotristat het aantal stoelgangen met minstens 30% t.o.v. de uitgangssituatie voor een periode van minimaal 50% van de totale behandelduur (het zijn van een responder) in vergelijking met placebo waarschijnlijk in klinisch relevante mate verlaagt.

In de totale studiepopulatie was er geen significant effect op de overall kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), maar slechts op de diarree subschaal waarbij de SMD onder de default klinische relevantie grens ligt.

De ongunstige effecten geassocieerd met telotristat 250 mg 3dd zijn mild tot matig en worden over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen bestaan uit buikpijn, vermoeidheid, en een klinisch niet relevant verhoogd gamma-glutamyltransferase. Desondanks wordt bij patiënten met een leverfunctiestoornis continue monitoring op mogelijke ongunstige effecten en verslechtering van de leverfunctie aanbevolen.

De frequentie van staken met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten, of in het optreden van ernstige ongunstige effecten, is niet statistisch significant verschillend tussen de telotristat 250 mg en placebo groepen.

Alles tezamen genomen resulteert dit in een therapeutische meerrwaarde van telotristat 250 mg als toevoeging aan optimaal ingestelde therapie met een langwerkend SSA eventueel in combinatie met antidiarreemiddelen. In de SmPC van telotristat staat vermeld om het effect na 12 weken te evalueren. Ook de behandelaren uit de expertisecentra geven in hun gezamenlijke verklaring aan dat zij de behandeling zullen evalueren na 3 maanden.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Voor de behandeling van chronische diarree bij kanker staat op palliatieve de geldende behandelrichtlijn.

4.2 Nieuw advies

Voor de behandeling van secretore diarree bij het carcinoïd syndroom kan telotristat 250 mg 3x/daags worden toegevoegd aan een optimale behandeling met langwerkende SSA therapie, eventueel in combinatie met conventionele anti-diarreemiddelen.

5 Literatuur

- [1] Toth-Fejel SE, Pommier RF. Relationships among delay of diagnosis, extent of disease and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *Am J Surg* 2004; 187:575-79.
- [2] Neuroendocriene tumoren en carcinomen. IKNL.
<https://www.iknl.nl/oncologische-zorg/tumorteams/neuroendocriene-tumoren>.
- [3] Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Rel Canc* 2011; 18:S1-S16.
- [4] Kulke MH, Horsch D, Caplin ME. Telotristat-ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1-14.
- [5] Zwan van der JM, Trama A, Otter R. Rare neuroendocrine tumours; results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Canc* 2013; 49: 2565-78.
- [6] European Public Assessment Report (EPAR) telotristat ethyl (Xermelo®), 2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003937/WC500237110.pdf
- [7] Korse CM, Taal BG, Velthuysen MLF. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Canc* 2013; 49: 1975-83.
- [8] Halperin DM, Shen C, Dasari A. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017.
- [9] URL <https://www.kanker.nl/bibliotheek/neuro-endocriene-tumoren/wat-is/5301-overleving-net>,
- [10] Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172-185.
- [11] Riechelmann PP, Pereira AA, Rego JFM. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 127-37.
- [12] Samenvatting van de productkenmerken telotristat (Xermelo®).
- [13] Anthony L, Ervin C, Lapuerta P, et al. Understanding the patient experience with carcinoid syndrome: exit interviews from a randomized, placebo-controlled study of telotristat-ethyl. *Clin Ther* 2017; 39: 2158-68.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Kulke 2016 (LX301)⁴	12 weken, dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel-groep multicenter studie. 36 weken open-label fase (slechts 500 mg telotristat)	N=136 (n=45 telotristat 250 mg; n=46 telotristat 500 mg, N=45 placebo).	<u>Inclusiecriteria:</u> >=18 jaar, goed gedifferentieerde gemetastaseerde NET, gedocumenteerde historie van carcinoïd syndroom, gemiddeld 4 of meer bowel movements per dag, en kregen stabiele dosering SSA (lang werkend LAR, depot of infusiepomp) voor meer dan 3 maanden.	Telotristat 250 mg 3dd Placebo Telotristat 500 mg 3dd	Primair: gemiddelde afname t.o.v. baseline van dagelijkse BMs, gemiddeld genomen over een periode van 12 weken. Secundair: -verandering tov baseline in u5H1AA, -het aantal dagelijkse opvliegers, -ernst vd abdominale pijn (schaal 0 tot 10). -responders: 30% of meer afname in BM frequentie (tov baseline) voor 50% of meer dan de dubbelblinde behandel periode. -verandering tov baseline in EORTC QLQ-C30 score; European Organisation for Research and treatment of cancer Quality of Life Questionnaire-core 30 -gebruik van kortdurend SSA

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Pavel et al 2018 (TELECAST trial)	Voldoet niet aan PICO (geen toevoeging specifiek aan SSA)
Anthony et al 2017 ¹³	Kwalitatief onderzoek binnen kleine subgroep (n=9 placebo, n=9 telotristat 250 mg) uit de Kulke 2016 studie.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
CBG ¹¹	2017	Samenvatting van de productkenmerken Xermelo®
EMA ⁶	2017	European Public Assessment Report (EPAR) Xermelo®
Pavel et al ¹⁰	2016	ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site
IKNL	2013	Neuro-endocriene tumoren. Landelijke richtlijn versie 1.0

Bijlage 4: Baselinekarakteristieken

	Kulke 2016⁴
Leeftijd, gemiddelde (SD)	
Interventie-groep (250 mg)	62.4 (9.1)
Controle-groep	63.3 (8.7)
Aantal stoelgangen/dag	
Interventie-groep (250 mg)	
Gemiddelde (SD)	6.1 (2.1)
Mediaan (min, max)	5.5 (3.5; 13)
Controle-groep	
Gemiddelde (SD)	5.2 (1.4)
Mediaan (min, max)	5.1 (3.5; 9.0)
SSA therapie schema bij aanvang, n (%)	
Interventie-groep	
3-wekelijks	11 (24.4%)
4-wekelijks	34 (75.6%)
Controle-groep	
3-wekelijks	11 (24.4%)
4-wekelijks	34 (75.6%)
SSA therapie boven geregistreerde dosering, n (%) *	
Interventie-groep	19 (42.2%)
Controle-groep	19 (40.0%)

Afkortingen: SSA; somatostatine analoog

*Dosering boven de geregistreerde dosering van >30 mg octreotide LAR of >120 mg lanreotide over een periode van 4 weken.



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van telotristat
(Xermelo®) bij de behandeling van diarree
veroorzaakt door het carcinoidsyndroom

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 26 juli 2018
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2018007633
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Ipsen Farmaceutica B.V.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—10
2.4	Aannames—10
3	Budget impact analyse—11
4	Conclusie—15
5	Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als telotristat (Xermelo®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

De aanvrager claimt een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ondersteunende symptomatisch behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Telotristat (Xermelo®) is geïndiceerd voor de behandeling van diarree veroorzaakt door het carcinoïdsyndroom in combinatie met therapie met somatostatine-analogen (SSA) bij volwassenen in geval van onvoldoende controle van de diarree middels SSA-therapie.¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De primaire behandeling van patiënten met een neuro-endocriene tumor (NET) bestaat uit het reduceren van de tumorload. Dit kan onder andere gedaan worden met een chirurgische ingreep. Wanneer chirurgie met curatieve intentie niet mogelijk is, worden somatostatine analogen (SSA) ingezet.

Wanneer een NET teveel serotonine aanmaakt, kan dit leiden tot het carcinoïdsyndroom. De belangrijkste symptomen van het carcinoïdsyndroom zijn diarree, flushes (opvliegers), buikpijn/buikkrampen, migraine, piepende ademhaling, moeheid en benauwdheid.² SSA kunnen de symptomen van het carcinoïdsyndroom remmen, maar niet elke patiënt bereikt voldoende controle van de symptomen. In die gevallen wordt soms ondersteunende symptomatisch behandeling gegeven zoals anti-diarreemiddelen.

Volgens de geregistreerde indicatie kan telotristat ingezet worden wanneer patiënten ondanks het gebruik van SSA, eventueel aangevuld met symptomatische behandeling, toch last blijven houden van diarree.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie

De aanvrager geeft aan dat telotristat vooral bij neuro-endocriene tumoren (NET) van graad 1 en 2 ingezet zal worden omdat bij deze groep patiënten het carcinoïdsyndroom het vaakst voorkomt. Graad 3 NET is bovendien een erg agressieve vorm, en de verwachting is dat telotristat niet bij deze patiëntengroep ingezet zal worden.

In een Nederlandse epidemiologische studie van Korse et al.³ (2013) is de incidentie van NET onderzocht. Per 100.000 personen betreft de incidentie voor graad 1: 3,0 patiënten en voor graad 2: 0,2 patiënt. Uitgaande van 17,1 miljoen Nederlanders, komt de jaarlijkse incidentie van graad 1 en 2 samen op ongeveer 547 patiënten.

In een zeer recente studie van Halperin et al.⁴ (2017) is gevonden dat carcinoïdsyndroom bij ongeveer 20% van de patiënten met NET graad 1 of 2 voorkomt (109 patiënten). Nederlandse klinische experts geven aan dat ongeveer 30% van deze groep patiënten hun (carcinoïd-gerelateerde) diarreeklachten niet onder controle krijgt (33 patiënten).

Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor telotristat, want een deel van hen zal een behandeling krijgen met als doel tumorloadreductie, waarbij ook de symptomen zullen verminderen. Dit betreft volgens Nederlandse klinische experts ongeveer 50% (16 patiënten). Zie tabel 1 voor een berekening van het totaal aantal nieuwe patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor telotristat. Klinische experts verwachtten dat dit aantal de komende jaren stabiel zal blijven.

Prevalentie

Nederlandse klinische experts geven aan dat er op dit moment ongeveer 80 patiënten in Nederland zijn die in aanmerking komen voor telotristat. Het gaat hier om een vrij kleine groep patiënten omdat de 5-jaarsoverleving van patiënten met graad 1 of 2 NET ongeveer tussen de 25% en 50% ligt.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met NET dat in aanmerking komt voor telotristat

Aanname	Aantal patiënten
<i>Incidentie</i>	
Incidentie graad 1 en 2 NET in Nederland (3,2 per 100.000)	547
Waarvan patiënten met carcinoïdsyndroom (20%)	109
Waarvan patiënten met onvoldoende controle van diarree klachten (30%)	33
Waarvan patiënten die geen andere behandeling krijgen (50%)	16
<i>Prevalentie</i>	
Aantal patiënten dat op dit moment in aanmerking komt voor telotristat	80
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor telotristat	96

De aanvrager geeft aan dat een deel van de patiënten de behandeling vroegtijdig zal stoppen. Het percentage patiënten dat zal stoppen wordt door de aanvrager gebaseerd op het percentage non-responders in de fase 3 studie.⁵ Een patiënt werd gedefinieerd als een responder als hij een reductie van 30% of meer ervaarde in het aantal stoelgangen, voor minstens 50% van de tijd. Het percentage non-responders was aan het eind van de studie (12 weken) 57%. Klinische experts kunnen zich vinden in deze aanname met betrekking tot 'stoppers'.

Het Zorginstituut heeft besloten om ook een tweede scenario te presenteren waarbij het aantal stoppers wordt gehalveerd ten opzichte van bovenstaand scenario. Het is namelijk zo dat – met de huidige indicatie – patiënten niet verplicht worden te stoppen als zij geen (voldoende) response laten zien. Mogelijk ervaren patiënten toch een klein, voor hen relevant, effect. Dat niet alle patiënten zullen stoppen met de behandeling als zij onvoldoende reageren, blijkt ook uit het aantal patiënten dat na het dubbel blind-gedeelte van de fase 3 studie doorstroomde naar de open-label fase van de studie. Van alle patiënten die in de studie behandeld werden met telotristat (n = 79), waren er slechts 2 patiënten die niet door wilden gaan met het open-label gedeelte van de studie. Dit betekent dat ook bijna alle non-responders vrijwillig deelnamen aan de open-label studie.

De verwachting is dat er in de Nederlandse praktijk zal worden aangespoord om te stoppen met telotristat bij onvoldoende effect. Het lijkt echter niet realistisch om ervan uit te gaan dat alle non-responders (zoals gedefinieerd in de studie) vrijwillig na 3 maanden zullen stoppen.

In het eerste scenario zal er dus vanuit gegaan worden dat 57% van de patiënten na 3 maanden stopt, terwijl de rest chronisch behandeld zal worden.

In het tweede scenario wordt er vanuit gegaan dat (57%/2=) 29% van de patiënten na 3 maanden stopt, en de rest chronisch behandeld wordt.

Tot slot is er bij de berekening ook in ogenschouw genomen dat een deel van de patiënten vroegtijdig zal overlijden. Zoals hierboven staat aangegeven is de 5-jaarsoverleving van patiënten met graad 1 of 2 NET ongeveer tussen de 25% en 50%. Er wordt in deze BIA ervan uitgegaan dat 10% van de patiënten per jaar overlijdt. Zie tabel 2 voor een berekening van het aantal patiënten dat ieder jaar zal starten met telotristat, bij de 2 scenario's.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met NET dat in aanmerking komt voor telotristat, nu met inachtneming van het percentage patiënten dat na 12 weken het gebruik zal stoppen vanwege onvoldoende respons (vroegtijdige stoppers). De twee scenario's verschillen met betrekking tot dit percentage.

	2018	2019	2020
Scenario 1 (57% stoppers)			
<i>Incidentie</i>			
Responders: eerste jaar behandeling	7 (43% van 16)	7	7
Responders: voortgezette behandeling 2e jaar		6 (90% van 7)	6 (90% van 7)
Responders: voortgezette behandeling 3e jaar			5 (90% van 6)
Vroegtijdige stoppers*: 12 weken behandeling	9 (57% van 16)	9	9
<i>Prevalentie</i>			
Responders: eerste jaar behandeling	34 (43% van 80)		
Responders: voortgezette behandeling 2e jaar		31 (90% van 34)	

Responders: voortgezette behandeling 3e jaar			28 (90% van 31)
Vroegtijdige stoppers: 12 weken behandeling	46 (57% van 80)		
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor telotristat in aanmerking komt	96	53	55
Scenario 2 (29% stoppers)			
<i>Incidentie</i>			
Responders: eerste jaar behandeling	11 (71% van 16)	11	11
Responders: voortgezette behandeling 2e jaar		10 (90% van 11)	10 (90% van 11)
Responders: voortgezette behandeling 3e jaar			9 (90% van 10)
Vroegtijdige stoppers: 12 weken behandeling	5 (29% van 16)	5	5
<i>Prevalentie</i>			
Responders: eerste jaar behandeling	57 (71% van 80)		
Responders: voortgezette behandeling 2e jaar		51 (90% van 57)	
Responders: voortgezette behandeling 3e jaar			46 (90% van 51)
Vroegtijdige stoppers: 12 weken behandeling	23 (29% van 80)		
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor telotristat in aanmerking komt	96	77	81

**Dit zijn patiënten die onvoldoende response laten zien. In het eerste scenario is deze definitie gelijk aan het percentage non-responders in de klinische studie. In het tweede scenario is dit percentage gehalveerd, omdat het waarschijnlijk is dat niet alle patiënten die geen volledige response laten zien vrijwillig zullen stoppen met de behandeling.*

Marktpenetratie

De verwachting is dat indien uit de beoordeling volgt dat telotristat een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, het bij de hierboven berekende patiëntengroep (direct) toegepast gaat worden. Voor deze patiëntengroep bestaat volgens de aanvrager op dit moment namelijk geen ander alternatief. Er wordt daarom direct van 100% marktpenetratie uitgegaan in het 1^e jaar na marktintroductie.

Indicatieverbreding / off-label gebruik

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat telotristat breder zal worden ingezet dan waarvoor het geregistreerd is.

2.2

Substitutie

Er vindt geen substitutie plaats van geneesmiddelen of andere direct gerelateerde zorg. In de fase 3 studie werd zelfs gevonden dat er een hogere frequentie van gebruik van anti-diarreemiddelen bestond in de telotristat groep t.o.v. de placebo groep. Met de huidige beschikbare gegevens is het niet mogelijk om hier een gedetailleerde berekening van te maken. Er is daarom besloten om deze mogelijke extra kosten niet mee te nemen in deze budget impact analyse.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van telotristat bedraagt €1.299 per 90 tabletten van 250 mg.¹ De voorgeschreven dosering is 3x daags 1 tablet van 250 mg. Met 1 verpakking kan dus 30 dagen behandeld worden.

De behandeling met telotristat is chronisch. Klinische experts gaan uit van een gemiddelde behandelduur van 4 à 5 jaar. Per jaar kost de behandeling met telotristat dus: $(365/30) \times €1.299 = €15.804,50$.

De aanname wordt hier gedaan dat non-responders na 12 weken de behandeling zullen stoppen. Dit betekent dat zij maximaal 3 verpakkingen zullen gebruiken. Dit komt neer op $3 \times €1.299 = €3.897$ (zie tabel 3).

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van telotristat voor de behandeling van diarree bij volwassenen met een NET tumor

	<i>telotristat</i>
Dagelijkse dosering*	3 x 250 mg
Inkoopkosten per verpakking (A.I.P.) met 90 pillen	€1.299
Kosten per dag	€43,30
Totale kosten voor een heel jaar behandelen	€15.804,50
Totale kosten voor 12 weken behandelen	€3.897,00

* gebaseerd op de DDD van de WHO

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van graad 1 en 2 NET in Nederland is samen ongeveer 3,2 patiënten per 100.000.
- Telotristat wordt alleen bij graad 1 en 2 NET ingezet.
- Ongeveer 20% van de patiënten met graad 1 en 2 NET krijgt carcinoïdsyndroom.
- Ongeveer 30% van hen krijgt de diarree klachten niet onder controle met SSA therapie.
- Een deel van de patiënten die start met telotristat zal weer stoppen vanwege onvoldoende respons. Dit percentage zal ergens tussen de 57% (scenario 1) en 29% (scenario 2) liggen.
- Er wordt rekening gehouden met het overlijden van 10% van de patiënten per jaar. Hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen de responders en de non-responders.
- Er is geen berekening gemaakt van de extra kosten voor antidiarreemiddelen bij patiënten die telotristat gebruiken omdat gegevens hiervoor ontbreken.

3 Budget impact analyse

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer telotristat aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van diarree bij volwassenen met een NET tumor. Er zijn twee scenario's berekend die verschillen in het percentage patiënten dat na 12 weken het gebruik zal stoppen vanwege onvoldoende respons. Bij het eerste scenario ligt dit percentage op 57%, bij het tweede scenario is dit 29%.

De budget impact analyse gaat in per 1 juli 2018. De kosten voor het jaar 2018 zijn daarom gehalveerd omdat patiënten nog maar een half jaar behandeld worden. Voor de non-responders wordt wel uitgegaan van de volledige behandeling (deze duurt altijd korter dan een half jaar).

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van telotristat aan het behandelarsenaal voor behandeling van diarree bij volwassenen met een NET tumor. De twee scenario's verschillen met betrekking tot het percentage patiënten dat zal stoppen met de behandeling vanwege onvoldoende respons. De kosten voor het jaar 2018 (alleen voor de responders, aangegeven met een *) zijn gehalveerd omdat de BIA uitgaat van een startdatum van 1 juli 2018.

		2018	2019	2020	kosten per patiënt per jaar	2018	2019	2020
Scenario 1 (57% stoppers)								
<i>Incidentie</i>	<i>100%</i>	<i>16</i>	<i>16</i>	<i>16</i>				
responders jaar 1	43%	7	7	7	€ 15.805	€ 55.316*	€ 110.632	€ 110.632
responders jaar 2	43%		6	6	€ 15.805		€ 94.827	€ 94.827
responders jaar 3	43%			5	€ 15.805			€ 79.023
stoppers	57%	9	9	9	€ 3.897	€ 35.073	€ 35.073	€ 35.073
<i>Prevalentie</i>		<i>80</i>						
responders jaar 1	43%	34			€ 15.805	€ 268.677*		
responders jaar 2	43%		31		€ 15.805		€ 489.940	
responders jaar 3	43%			28	€ 15.805			€ 442.526
stoppers	57%	46			€ 3.897	€ 177.703		
Totaal per jaar		96	53	55		€ 536.768	€ 730.471	€ 762.080

Scenario 2 (29% stoppers)								
		2018	2019	2020	kosten per patient per jaar	2018	2019	2020
<i>Incidentie</i>	<i>100%</i>	<i>16</i>	<i>16</i>	<i>16</i>				
responders jaar 1	71%	11	11	11	€ 15.805	€ 86.925*	€ 173.850	€ 173.850
responders jaar 2	71%		10	10	€ 15.805		€ 158.045	€ 158.045
responders jaar 3	71%			9	€ 15.805			€ 142.241
stoppers	29%	5	5	5	€ 3.897	€ 19.485	€ 19.485	€ 19.485
<i>Prevalentie</i>		<i>80</i>						
responders jaar 1	71%	57			€ 15.805	€ 450.428*		
responders jaar 2	71%		51		€ 15.805		€ 806.030	
responders jaar 3	71%			46	€ 15.805			€ 727.007
stoppers	29%	23			€ 3.897	€ 89.631		
Totaal per jaar		96	77	81		€ 646.469	€ 1.157.409	€ 1.220.627

4 Conclusie

Rekening houdend met de diverse aannames omtrent onder andere het aantal patiënten, en de verhouding tussen responders en vroegtijdige stoppers, zal opname op lijst 1B van het GVS van telotristat (Xermelo®) bij behandeling van diarree bij volwassenen met een NET tumor gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 0,8 en 1,2 miljoen euro in het 3^e jaar na opname in het GVS. Er wordt hier een spreiding weergegeven omdat het onzeker is welk percentage patiënten de behandeling zal stoppen bij onvoldoende effect.

5 Referenties

1. SMPC Xermelo, 2017.
2. http://www.net-kanker.nl/carcinoidsyndroom_neuroendocrien.html
3. Korse, C. M., Taal, B. G., van Velthuysen, M. L. F. et al. (2013). Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *European journal of cancer*, 49(8), 1975-1983.
4. Halperin, D. M., Shen, C., Dasari, A., et al. (2017). Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 18(4), 525-534.
5. Kulke, M. H., Hörsch, D., Caplin, M. E., et al. (2016). Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, 35(1), 14-23.