



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Tiratricol

Vom 16. Oktober 2025

## Inhalt

|   |           |
|---|-----------|
| <b>A Tragende Gründe und Beschluss.....</b>   | <b>3</b>  |
| 1. Rechtsgrundlage .....  | 3         |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung .....   | 4         |
| 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....  | 4         |
| 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....   | 7         |
| 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 8         |
| 2.4 Therapiekosten .....  | 8         |
| 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können ..... | 10        |
| 2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V .....   | 13        |
| 3. Bürokratiekostenermittlung .....   | 14        |
| 4. Verfahrensablauf .....   | 14        |
| 5. Beschluss .....  | 16        |
| <b>B Bewertungsverfahren.....</b>   | <b>23</b> |
| 1. Bewertungsgrundlagen .....   | 23        |
| 2. Bewertungsentscheidung .....   | 23        |
| 2.1 Nutzenbewertung.....  | 23        |
| <b>C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>  | <b>24</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....</b>  | <b>29</b> |
| <b>3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....</b>  | <b>30</b> |
| <b>4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....</b>                        | <b>30</b> |
| <b>5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....</b>   | <b>31</b> |
| <b>5.1 Stellungnahme der Rare Thyroid Therapeutics International AB / Egetis.....</b>   | <b>32</b> |
| <b>5.2 ergänzende Stellungnahme im Rahmen der mündlichen Anhörung der Rare Thyroid Therapeutics International AB / Egetis .....</b> | <b>50</b> |
| <b>5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, MLS.....</b>  | <b>59</b> |
| <b>5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. .....</b>  | <b>67</b> |
| <b>D Anlagen .....</b>  | <b>71</b> |
| <b>1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>   | <b>71</b> |

## A Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Arzneimittels mit dem neuen Wirkstoff Tiratricol nach § 2 Absatz 1 Satz 2 und Satz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 1. Mai 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. April 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tiratricol zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tiratricol nicht abgestellt.

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tiratricol (Emcitate) gemäß Fachinformation

Emcitate ist für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt indiziert.

#### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tiratricol wie folgt bewertet:

Für Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt, liegt für Tiratricol ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie TRIAC I vor. Die Ergebnisse der im Zulassungsverfahren supportiv betrachteten einarmigen Studie TRIAC II<sup>2</sup> werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da die Vorgaben an die Trijodthyronin (T3)-Zielwerte für die Dosistitration in dieser Studie deutlich von den Angaben der Fachinformation abweichen und damit höhere Erhaltungsdosen eingesetzt wurden, sind die Daten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-IIb-Studie, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Tiratricol bei Patienten mit MCT8-Defizienz über 12 Monate zu evaluieren.

An der Studie konnten männliche Personen jeglichen Alters teilnehmen, die eine klinisch relevante Mutation im MCT8-Gen (SLC16A2) beim Screening aufwiesen. Eingeschlossen wurden insgesamt 46 Patienten im Alter von 10 Monaten bis 67 Jahren (Mittelwert 10,4 Jahre). Nur 5 Studienteilnehmer waren unter 2 Jahren und es wurde kein Patient ab der Geburt behandelt.

Die Patienten erhielten Tiratricol in Abhängigkeit vom Körpergewicht entsprechend den Angaben der Fachinformation, was eine Titrationsphase miteinschloss.

Der primäre Endpunkt der Studie TRIAC I ist die Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zu Baseline.

### **Mortalität**

Der Endpunkt „Todesfälle“ wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erhoben. In der Studie trat ein Todesfall auf. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich jedoch keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Mortalität ableiten.

### **Morbidität**

#### *Serumkonzentration von Triiodthyronin (T3)*

Die Konzentration des Schilddrüsenhormons T3 im Serum ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Eine Normalisierung der Serumwerte gilt als wichtiges Therapieziel bei der peripheren Thyreotoxikose.

Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der T3-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.

---

<sup>2</sup> European Medicines Agency. Assessment report EMA/586378/2024; verfügbar unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emcitate-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emcitate-epar-public-assessment-report_en.pdf)

### *Anthropometrische Parameter*

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Zur Untersuchung der körperlichen Entwicklung wurde in der Studie TRIAC I die Körpergröße, das Körpergewicht und der Body-Mass-Index (BMI) erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) sowohl in Bezug zu einer gesunden als auch zu einer an MCT8-Defizienz erkrankten Referenzpopulation. Die Daten zu der natürlichen Verlaufskohorte mit MCT8-Defizienz sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten zur Körpergröße und zum Körpergewicht in Bezug zu der gesunden Referenzpopulation (WHO-Referenzpopulation) herangezogen. Allerdings ist zu beachten, dass die vorliegenden Analysen auch die Daten von Erwachsenen umfassen, bei denen die körperliche Entwicklung bereits abgeschlossen ist.

In der Studie TRIAC I zeigt sich sowohl für das Körpergewicht als auch für die Körpergröße zum Studienende jeweils keine wesentliche Veränderung im z-Score im Vergleich zu Baseline.

Insgesamt können die vorliegenden Daten jedoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der nicht vergleichenden Daten keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation möglich ist.

### *Weitere Endpunkte*

Die in der TRIAC I Studie erhobenen patientenberichteten Endpunkte Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88), Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition (BSID-III) und Vineland Adaptive Behavior Scales - Second Edition (VABS-II) zur neurokognitiven Entwicklung werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (<70 %) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Lebensqualität

Es wurden in der Studie TRIAC I keine Endpunkte zur Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei mehr als 90 % der Patienten auf (nur ergänzend dargestellt). Bei fast 40 % wurden schwerwiegende UE (SUE) dokumentiert und 2 % der Studienteilnehmer brachen die Studie aufgrund von UEs ab.

Bei dem Endpunkt „schwere UE“ bestehen Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung der Schweregradeinteilung, die auch im Zuge der schriftlichen Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeräumt werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist nicht auszuschließen, dass eine Untererfassung der schweren UEs vorliegt. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.

Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  der Patienten nach Systemorganklasse (SOC) traten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf.

Insgesamt ist eine Interpretation und Bewertung der Daten zu Nebenwirkungen aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Für die Kategorie Nebenwirkungen können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden

### Gesamtbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie TRIAC I zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Aufgrund eines fehlenden Vergleichs ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage dieser Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tiratricol zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Personen mit Mangel an MCT8 (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie TRIAC I liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor und eine vergleichende Bewertung ist nicht möglich. Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

#### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Emcitate“ mit dem Wirkstoff Tiratricol. Emcitate wurde als Orphan Drug – Arzneimittel zugelassen und ist für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt indiziert.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Studie TRIAC I herangezogen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Tiratricol bei Patienten mit MCT8 Mangel untersucht wurde. Die Studie TRIAC II in der die neuronale Entwicklung dieser Patienten unter Tiratricol-Behandlung evaluiert wurde, ist aufgrund der nicht zulassungskonform eingesetzten Dosierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Es liegen Daten zum Gesamtüberleben, zu anthropometrischen Parametern (Körpergewicht und -größe, z-Score) und Nebenwirkungen vor. Zudem werden Ergebnisse zur Triiodthyronin-(T3)-Konzentration im Serum ergänzend betrachtet. Die T3-Konzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein für die Therapiesteuerung klinisch relevanter Laborparameter. Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der T3-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat.

Insgesamt ist aufgrund eines fehlenden Vergleichs eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse nicht möglich. Somit liegt für Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt für Tiratricol ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird aufgrund des einarmigen Studiendesigns in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Bei der Berechnung der Prävalenz des MCT8-Mangels (AHDS) bestehen Unsicherheiten aufgrund des unklaren methodischen Vorgehens bei der Herleitung der Untergrenze. Bei der Obergrenze wurden Expertenmeinungen ohne weitere Informationen zur Datengrundlage herangezogen, sowie eine methodisch nicht nachvollziehbare Erhöhung vorgenommen. Darüber hinaus ist der Anteil und die Operationalisierung der peripheren Thyreotoxikosen unklar.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Emcitate (Wirkstoff: Tiratricol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juli 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/emcitate-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/emcitate-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tiratricol sollte durch in der Behandlung von Personen mit seltenen genetischen Erkrankungen wie MCT8-Mangel erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Die Erhaltungsdosis von Tiratricol wird patientenindividuell in Abhängigkeit der Schilddrüsenwerte im Serum und des Körpergewichts eingestellt. Vor diesem Hintergrund wird dem Beschluss eine Kostenspanne zugrunde gelegt. Als untere Grenze wird die Startdosierung von 175µg/Tag für Kinder unter 10 kg herangezogen.

Da die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht erfolgen soll, wurde zur Berechnung der oberen Grenze das durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg aus der amtlichen

Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt<sup>3</sup>. In der Fachinformation ist für Personen über 60 kg eine maximale Dosierung von 50 µg/Tag/kg Körpergewicht (KG) angegeben.

Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie           | Behandlungsmodus               | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|------------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b> |                                |  |                                     |   |
| Tiratricol                         | kontinuierlich,<br>1 x täglich | 365,0  | 1                                   | 365,0   |
|                                    | kontinuierlich,<br>3 x täglich | 365,0  | 1                                   | 365,0   |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie           | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|------------------------------------|----------------------|--|---|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b> |                      |  |   |   |  |
| Tiratricol                         | 175 µg               | 175 µg   | 0,5 x 350 µg                              | 365,0   | 182,5 x 350 µg                               |
|                                    | 1050 µg –<br>1400 µg | 3850µg   | 11 x 350 µg                               | 365,0   | 4015 x 350 µg                                |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

---

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

## Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |               |                               |                    |                     |   |
| Tiratricol   | 60 TSE        | 15 415,68 €                   | 1,77 €             | 877,10 €            | 14 536,81 €   |
| Abkürzungen: TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen |               |                               |                    |                     |   |

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Dosierung von Tiratricol sollte patientenindividuell auf der Grundlage der Schilddrüsenhormonspiegel titriert werden, d.h. bis eine Dosierung erreicht ist, bei der der T3-Wert im Serum unter dem Mittelwert des Normalbereichs liegt. Dafür sind wiederholte quantitative Bestimmungen des T3-Wertes im Serum notwendig. Die Anzahl der notwendigen Bestimmungen ist patientenindividuell unterschiedlich.

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Leistung  | Anzahl                                | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patientin/Patient pro Jahr |
|--------------------------|---|---------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Tiratricol               | Quantitative Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone - fT3<br>(EBM 32321) | patienten-individuell unterschiedlich | 3,70 €             | patienten-individuell unterschiedlich |

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dagegen, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung

ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsbereich auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

##### Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

#### Referenzen:

Fachinformation zu Tiratricol (Emcitate); Emcitate 350 Mikrogramm Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Stand: Februar 2025

## **2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Emcitate handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsbereich, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt  $\geq 5\%$  Prozent (7,28 %). Der pharmazeutische Unternehmer gibt den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 7,28 % an. Dieser Wert ist mit Unsicherheiten behaftet, da nicht alle vom pharmazeutischen Unternehmer angeführten Studien berücksichtigt werden können (ReTRIACt und EMC Cohort study). Hingegen können zwei andere Studien herangezogen werden (Triac Trial II und MCT8-2023-5). Darüber hinaus liegen keine Quellen zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer für die Studie TRIAC I an deutschen Prüfstellen vor. In der Annahme, dass die Angaben zur TRIAC I Studie korrekt sind, wird in der Gesamtschau davon ausgegangen, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen über 5 % liegt.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 29. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tiratricol beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## **Zeitlicher Beratungsverlauf**

| <b>Sitzung</b>              | <b>Datum</b>                             | <b>Beratungsgegenstand</b>  |
|-----------------------------|--|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 29. Juli 2025                            | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA  |
| AG § 35a                    | 2. September 2025                        | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. September 2025                        | Durchführung der mündlichen Anhörung  |
| AG § 35a                    | 16. September 2025<br>30. September 2025 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Oktober 2025                          | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                      | 16. Oktober 2025                         | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL  |

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Tiratricol (Periphere Thyreotoxikose bei Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom))**

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Oktober 2025 (BAnz AT 10.11.2025 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tiratricol wie folgt ergänzt:**

## **Tiratricol**

Beschluss vom: 16. Oktober 2025  
In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025  
BAnz AT 20.11.2025 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Februar 2025):**

Emcitate ist für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt indiziert.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Tiratricol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tiratricol:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>**

Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt

---

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. August 2025), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktategorie                      | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                 |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| Mortalität                            | n. b.                                   | Die Daten sind nicht bewertbar. |
| Morbidität                            | n. b.                                   | Die Daten sind nicht bewertbar. |
| Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor.      |
| Nebenwirkungen                        | n. b.                                   | Die Daten sind nicht bewertbar. |

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

## Studie TRIAC I: einarmige Phase-IIb-Studie über 12 Monate

### Mortalität

| Endpunkt                | Tiratricol     |   |
|-------------------------|----------------|---|
|                         | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| <b>Gesamtmortalität</b> |                |   |
|                         | 46             | 1 (2,2)                                       |

### Anlage 1

### Anlage 2 Morbidität

| Endpunkt   | Tiratricol     |   |   |   |
|--|----------------|---|---|---|
|  | N <sup>b</sup> | § 1 Baseline-Wert<br>§ 2 MW (SD)<br>§ 3 | § 4 Wert zu Monat<br>12<br>§ 5 MW (SD)<br>§ 6 | 1. Veränderung von<br>Baseline zu Monat 12<br>MW (SD) |
| <b>a. T3-Konzentration im Serum in nmol/l (ergänzend dargestellt; primärer Endpunkt)</b> |                |   |   |   |
|  | 45             | 4,97 (1,55)                             | 1,82 (0,69)                                   | -3,15 (1,56)  |
| <b>Körperliche Entwicklung, z-Score<sup>c</sup></b>                                      |                |   |   |   |
| Körpergewicht  | 45             | -2,85 (1,90)                            | -2,63 (1,74)                                  | 0,22 (0,77)   |

|             |    |              |              |              |
|-------------|----|--------------|--------------|--------------|
| Körpergröße | 45 | -1,96 (1,58) | -1,98 (1,47) | -0,02 (0,53) |
|-------------|----|--------------|--------------|--------------|

### Anlage 3 Nebenwirkungen

| Endpunkt<br>MedDRA-Systemorganklassen/UE von<br>besonderem Interesse  | Tiratricol     |  |
|---|----------------|--|
|   | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> (ergänzend<br>dargestellt)  | 46             | 43 (93,5)  |
| <b>schweren UE</b> (ergänzend dargestellt)  | 46             | 12 (26,1)  |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>   | 46             | 18 (39,1)  |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten<br/>Ereignissen</b>  | 46             | 1 (2,2)  |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse</b> (mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ )<br>(ergänzend dargestellt)   |                |  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 46             | 6 (13,0)   |
| <b>SUE nach MedDRA-Systemorganklasse</b> (mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ )  |                |  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 46             | 10 (21,7)  |
| a. Sicherheitspopulation<br>b. Intention-to-treat Population<br>c. in Bezug auf die gesunde WHO-Referenzpopulation  |                |  |
| Verwendete Abkürzungen:   |                |  |
| MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter<br>Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis;<br>SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes<br>Ereignis |                |  |

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt

circa 40 - 110 Patientinnen und Patienten

### **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Emcitate (Wirkstoff: Tiratricol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juli 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/emcitate-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/emcitate-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tiratricol sollte durch in der Behandlung von Personen mit seltenen genetischen Erkrankungen wie MCT8-Mangel erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

### **4. Therapiekosten**

#### **Jahrestherapiekosten:**

Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt

| Bezeichnung der Therapie                    | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>         |   |
| Tiratricol                                  | 44 216,13 € - 972 754,87 €                  |
| <i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i> | <i>patientenindividuell unterschiedlich</i> |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

### **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Personen mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose ab der Geburt

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Emicitate handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt  $\geq 5$  Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

## **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **7. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 20.11.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?2>

## **B Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Tiratricol zur Behandlung der Periphere Thyreotoxikose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Tiratricol eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

## **C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tiratricol (Periphere Thyreotoxikose bei Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (Allan-Her



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tiratricol (Periphere Thyreotoxikose bei Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom), ab Geburt)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tiratricol
- **Handelsname:** Emcitate
- **Therapeutisches Gebiet:** Periphere Thyreotoxikose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Rare Thyroid Therapeutics International AB
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-01-D-1191

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

### Modul 1

(PDF 704,85 kB)

### Modul 2

(PDF 548,22 kB)

### Modul 3

(PDF 852,36 kB)

### Modul 4

(PDF 2,08 MB)

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2025 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 577,62 kB)

#### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 296,23 kB)

#### **Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 189,80 kB)

### **Stellungnahmen**

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2025

- Mündliche Anhörung: 08.09.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

**Word**

(Word 37,34 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile **Stellungnahme - Tiratricol - 2025-05-01-D-1191**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tiratricol (Periphere Thyreotoxikose bei Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (Allan-Her-Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. September 2025 um 14:59 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**

**Wirkstoff Tiratricol**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation   | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Rare Thyroid Therapeutics International AB / Egetis  | 21.08.2025    |
| Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, Universitätsklinik St. Josef-Hospital Bochum; Zentrums für Seltene Endokrine Erkrankungen, B-Zentrum des Centrums für Seltene Erkrankungen Ruhr (CeSER) | 09.08.2025    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.  | 22.08.2025    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name   | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Rare Thyroid Therapeutics International AB / Egetis  |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Francot  | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Fr. Dr. Oittinen Corbinelli  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Fr. Dr. Georges  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Hr. Prof. Dr Schönermark   | nein    | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    |
| Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, Universitätsklinik St. Josef-Hospital Bochum; Zentrums für Seltene Endokrine Erkrankungen, B-Zentrum des Centrums für Seltene Erkrankungen Ruhr (CeSER) |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. Dietrich   | ja      | ja      | ja      | nein    | ja      | ja      |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.  |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Bussilat   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

## **5.1 Stellungnahme der Rare Thyroid Therapeutics International AB / Egetis**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22. August 2025                                     |
| Stellungnahme zu  | Tiratricol/Emcitate®                                |
| Stellungnahme von | Rare Thyroid Therapeutics International AB / Egetis |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                             |
|--|---|
| <p>Zum Nutzenbewertungsverfahren von Tiratricol / Emcitate® (Verfahren 2025-05-01-D-1191) zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt nehmen wir als Rare Thyroid Therapeutics International AB zur Nutzenbewertung des G-BA vom 01.08.2025 Stellung.</p> <p>1. Die MCT8-Defizienz oder auch Allan-Herndon-Dudley Syndrom, ist eine sehr seltene, erheblich einschränkende und drastisch lebensverkürzende genetische Erkrankung, die hauptsächlich Jungen und Männer betrifft. Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch eine Störung der Homöostase der Schilddrüsenhormone (insbesondere T3), hervorgerufen durch eine Dysfunktion des Schilddrüsenhormontransporters MCT8. Ein MCT8-Mangel stört die Homöostase der Schilddrüsenhormone und geht mit zwei unterschiedlichen, gleichzeitig auftretenden klinischen Erscheinungsbildern einher: einer persistenten Thyreotoxikose, die sich aus einem erhöhten Serumspiegel des T3 ergibt, und einer Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung, die auf einen niedrigen Schilddrüsenhormonspiegel im Gehirn zurückzuführen ist. Emcitate® ist zugelassen zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an MCT8 ab der Geburt.<br/>Die Symptome der chronischen Thyreotoxikose verschlechtern sich mit der Zeit und bleiben lebenslang bestehen (1). Zusätzlich verursachen sie</p> | Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>eine Vielzahl schwerer klinischer Folgeschäden, u.a. mit erhöhtem Risiko für das Eintreten von plötzlichem Herztod einhergehen (1-3).</p> <p>Derzeit existiert keine effektive, sichere und spezifisch zugelassene Therapie für Patienten mit MCT8-Defizienz und peripherer Thyreotoxikose. Es besteht ein hoher und dringender Bedarf an einer effektiven, spezifisch zugelassenen Therapie zur Wiederherstellung der Schilddrüsenhomöostase, zur Linderung der Thyreotoxikose und den damit verbundenen Langzeitfolgen und zur Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität der Patienten. Aufgrund der Irreversibilität der meisten Symptome muss eine Therapie möglichst früh eingesetzt werden, um die periphere chronische Thyreotoxikose während des gesamten Lebens durch Normalisierung des T3-Spiegels effektiv und nachhaltig zu behandeln.</p> <p>Wir möchten zu den zentralen Punkten der Stellungnahme des G-BA Stellung beziehen. Der G-BA zieht die Wirksamkeitsdaten zur Veränderung der T3 Konzentration im Serum sowie die Veränderungen in Herzfrequenz und Blutdruck nicht zur Bewertung heran. Dies ist in der vorliegenden Indikation allerdings nicht sachgerecht.</p> <p><b>1. Bei einer Thyreotoxikose ist die Wiederherstellung der Schilddrüsenhormonhomöostase von unmittelbarer Relevanz für die Patienten. Die Normalisierung der T3 Serumkonzentration sollte als patientenrelevant angesehen und zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine einfache Erwähnung im Appendix wird</b></p> |   |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>der Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet keinesfalls gerecht.</p> <p>2. Eine erhöhte T3-Konzentration innerhalb einer Thyreotoxikose führt als direkter Risikofaktor zu kardiovaskulären Symptomen &amp; Ereignissen wie plötzlichem Herztod. Eine therapeutische Reduktion des Blutdrucks und Herzfrequenz ist somit ein direkter messbarer Effekt der Wiederherstellung der Schilddrüsenhomöostase und zeigt eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes.</p> <p>3. Der indirekte Vergleich mit einer „unbehandelten MCT8-Referenzpopulation“ sollte nicht per se ausgeschlossen werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der limitierten Evidenz in der vorliegenden „Ultra-Orphan“ Situation sollte diese in der Gesamtbetrachtung berücksichtigt werden.</p> |   |
| <p>Zu 1. Bei einer Schilddrüsenerkrankung ist die Wiederherstellung der Schilddrüsenhormonhomöostase von unmittelbarer Relevanz für die Patienten. Die Normalisierung der T3 Serumkonzentration sollte als patientenrelevant angesehen und zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine einfache Erwähnung im Appendix wird der Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet keinesfalls gerecht.</p>   | <p>Die Konzentration des Schilddrüsenhormons T3 im Serum ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Eine Normalisierung der Serumwerte gilt als wichtiges Therapieziel bei der peripheren Thyreotoxikose.</p> |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>In der MCT8-Defizienz führt eine dysregulierte Schilddrüsenhomöostase zu schwerwiegenden Symptomen wie einer persistenten Thyreotoxikose. Emcitate, ein MCT8-unabhängiges T3 Mimetikum, stellt diese Homöostase wieder her. In der TRIAC I Studie ist dies durch eine statistische signifikante Normalisierung des T3-Spiegels sowie weiterer Schilddrüsenhormone zu sehen.</p> <p>Bei einer Erkrankung wie MCT8 Defizienz, in der der Transport der Schilddrüsenhormone betroffen ist, ist die Wiederherstellung der Schilddrüsenhormonhomöostase das zentrale Therapieziel und von unmittelbarer Relevanz für die Symptomatik und Prognose der betroffenen Patienten. Die Bedeutung von T3 in der peripheren Thyreotoxikose ist umfassend dokumentiert und lässt sich durch den Regulationsmechanismus der Schilddrüsenhormone und die durch den MCT8-Transporter-Mangel verursachte Dysregulation erklären (1, 3). Die Dysregulation der Schilddrüsenhormone ist die Ursache für das komplexe und schwere klinische Bild des MCT8-Mangels. Somit ist der T3-Spiegel der zentrale klinische Parameter, sowohl für die laufende Beurteilung der Thyreotoxikose als auch für die therapeutische Überwachung. In einer Studie mit Patienten, die unter Hyperthyreose leiden, konnten signifikante Korrelationen zwischen Normalisierung von beiden Schilddrüsenhormonen T3 und T4 und einer Symptomreduktion bei verbesserter Lebensqualität gezeigt werden (4). Der ThyPRO Fragebogen beinhaltete hier unter anderem Fragen zu psychologischen Symptomen und krankheitsspezifischen Symptomen wie Herzklopfen,</p> | <p>Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der T3-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.</p> |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Gewichtsverlust, Muskelschwäche, Hitzeintoleranz, Müdigkeit und Schwitzen (5).</p> <p>Bei Schilddrüsenerkrankungen mit Symptomen einer Thyreotoxikose ist die therapeutische Normalisierung der T3 Serumkonzentration zwingend in die Betrachtung der Evidenz mit einzubeziehen. Die Normalisierung der Schilddrüsenhormone ist im vorliegenden Anwendungsgebiet das entscheidende Therapieziel. Ein Ausschließen dieser Wirksamkeitsdaten der TRIAC I Studie in die Nutzenbewertung führt entsprechend zu einer Fehlinterpretation des therapeutischen Effekts von Tiratricol.</p>  |  |
| <p><b>Zu 2. Eine erhöhte T3-Konzentration innerhalb einer Thyreotoxikose führt als direkter Risikofaktor zu kardiovaskulären Symptomen &amp; Ereignissen wie plötzlichem Herztod. Eine therapeutische Reduktion des Blutdrucks und Herzfrequenz ist somit ein direkter messbarer Effekt der Wiederherstellung der Schilddrüsenhomöostase und zeigt eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes.</b></p> <p>Die mit einer Thyreotoxikose verbundenen kardiovaskulären Symptome sind schwerwiegend und gut dokumentiert. Mehr als 75 % der Patienten mit MCT8 Defizienz haben vorzeitige Vorhofkontraktionen und Herzrhythmusstörungen, 30 % leiden unter Ruhetachykardie – insgesamt haben Betroffene ein hohes kardiovaskuläres Risiko (4, 6). Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Thyreotoxikose und kardiovaskulären Ereignissen, die sich im Laufe der Zeit entwickeln. Der Zusammenhang zwischen einer abnormalen TH-Signalübertragung und dem Herz-Kreislauf-System wurde in zahlreichen klinischen Studien</p> | <p>Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der T3-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.</p> |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>umfassend nachgewiesen (7). Eine unbehandelte Thyreotoxikose ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden (8, 9) und steht in Zusammenhang mit einem um 16 % erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (10-12).</p> <p>Während Herzfrequenz und Blutdruck in gesunden Normwerten keine spürbaren Symptome darstellen, belegen PRO-basierende Fragebögen (z.B. ThyPRO), dass Herzrhythmusstörungen und Tachykardien tatsächlich von Patienten gespürt werden können und als belastend empfunden werden (5, 13).</p> <p>Das Risiko für plötzlichen Herztod ist unter anderem durch strukturelle Veränderungen in der Herzmuskelatur (Kardiomyopathie), wie sie durch Überanstrengung des Herzens eintreten, deutlich erhöht (14). Dementsprechend sind Vitalzeichen wie abnormale Herzfrequenz und erhöhter Blutdruck im Kontext von erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen direkte messbare Indikatoren für kardiale Überlastung und als Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod einzuordnen.</p> <p>Plötzlicher Herztod wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet (15). Daher sollten diesen Risikofaktoren für diese Mortalität mehr Aussagekraft zugesprochen werden.</p> <p>In gänzlicher Betrachtung sollten die oben genannten Vitalparameter, die als bekannte Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod angesehen</p> |   |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| sind, und Anomalien innerhalb dieser Vitalparameter durchaus spürbar sein können, miteinbezogen werden.   |   |
| <p><b>Zu 3. Der indirekte Vergleich mit einer „unbehandelten MCT8-Referenzpopulation“ sollte nicht per se ausgeschlossen werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der limitierten Evidenz in der vorliegenden „Ultra-Orphan“ Situation sollte diese in der Gesamtbetrachtung berücksichtigt werden.</b></p> <p>Gemäß G-BA bedarf es „für eine sinnvolle Interpretierbarkeit des Behandlungseffekts auf die Körpergröße und das Körpergewicht einer geeigneten gesunden Referenzpopulation.“ Dieser pauschalen Aussage stimmen wir nicht zu. Insbesondere in sehr seltenen Indikationen wie der MCT8-Defizienz sollten, unter Berücksichtigung der vorliegenden methodischen Limitation etwa aufgrund der Verfügbarkeit und Qualität von Daten, Vergleiche mit Natural Disease Cohorts / Registers in der Gesamtbetrachtung mitberücksichtigt werden. Diese können einen besonderen Mehrwert bringen, wenn randomisierte kontrollierte Studien nicht umsetzbar sind. Als Beispiel ist hier die „Körperliche Entwicklung (MCT8 Referenzpopulation)“ zu sehen. Gerade bei einer so schwerwiegenden Erkrankung mit charakteristischen Merkmalen von Untergewicht, Wachstumsverzögerung und Muskelabbau kann sowohl eine Annäherung an eine „gesunde Referenzpopulation“ als auch eine Abweichung zur „MCT8-Referenzpopulation“ den therapeutischen Effekt nachweisen (1). Bereits eine Gewichtsstabilisierung beschreibt eine deutliche Veränderung im Krankheitsverlauf, der sonst von einer</p> | <p>Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Zur Untersuchung der körperlichen Entwicklung wurde in der Studie TRIAC I die Körpergröße, das Körpergewicht und der Body-Mass-Index (BMI) erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) sowohl in Bezug zu einer gesunden als auch zu einer an MCT8-Defizienz erkrankten Referenzpopulation. Die Daten zu der natürlichen Verlaufskohorte mit MCT8-Defizienz sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten zur Körpergröße und zum Körpergewicht in Bezug zu der gesunden Referenzpopulation (WHO-Referenzpopulation) herangezogen. Allerdings ist zu beachten, dass die vorliegenden Analysen auch die Daten von Erwachsenen umfassen, bei denen die körperliche Entwicklung bereits abgeschlossen ist.</p> <p>In der Studie TRIAC I zeigt sich sowohl für das Körpergewicht als auch für die Körpergröße zum Studienende jeweils keine wesentliche Veränderung im z-Score im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Insgesamt können die vorliegenden Daten jedoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der nicht vergleichenden</p> |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>mit dem Alter weiter steigenden Abweichung in Körpergröße und Körpergewicht von der gesunden Population geprägt ist (siehe unten Figure 1) (1). Solch eine Gewichtsstabilisierung ist insbesondere im Vergleich zu einer unbehandelten MCT8-Referenzpopulation nachzuweisen und ist mit einer geringeren Mortalitätsrate und besseren Krankheitsverlauf, besonders in jungen Patienten, assoziiert (3).</p> <p>Gleichzeitig sehen wir die bereits genannten methodischen Limitationen, die bei der Interpretation zu berücksichtigen sind (siehe spezifischer Abschnitt).</p> | Daten keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation möglich ist. |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
| 15, 22          | <p>Anmerkung: „Es finden sich widersprüchliche Angaben: Laut Modul 4 wurde die Beurteilung des Schwere-grads eines UE anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, vorgenommen. Laut Studienprotokoll erfolgte die Einordnung des Schweregrads eines UE in folgende 3 Schweregrade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: Bewusstsein für das Ereignis, aber leicht tolerierbar.</li> <li>• Moderat: Die Beschwerden sind so stark, dass sie eine gewisse Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten verursachen.</li> <li>• Schwer: Unfähigkeit, die üblichen Aktivitäten auszuüben.“</li> </ul> <p>Kommentar Rare Thyroid Therapeutics International AB:</p> <p>Die Einordnung des Schweregrads eines UE erfolgte, wie im Studienprotokoll angegeben:</p> <p>„Die Schwere der unerwünschten Ereignisse sollte anhand der folgenden Kategorien bewertet und beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: Wahrnehmung des Ereignisses, aber leicht zu tolerieren</li> <li>• Moderat: Unbehagen, das die üblichen Aktivitäten beeinträchtigt</li> </ul> | <p>Bei dem Endpunkt „schwere UE“ bestehen Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung der Schweregradeinteilung, die auch im Zuge der schriftlichen Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeräumt werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist nicht auszuschließen, dass eine Untererfassung der schweren UEs vorliegt. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.</p> |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwer: Unfähigkeit, die üblichen Aktivitäten auszuführen.“</li> </ul>   |   |
| 17, 8           | <p>Anmerkung: „<i>Es konnte kein Datum für den finalen Datenschnitt identifiziert werden.</i>“</p> <p>Kommentar Rare Thyroid Therapeutics International AB:</p> <p>Der letzte Patient wurde im Juni 2017 eingeschlossen.</p> <p>Das Datum für den finalen Datenschnitt ist 28.05.2018.</p>  | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. |
| 13, 1           | <p>Anmerkung zum Endpunkt Körperliche Entwicklung (z-Score): „<i>Zur Berechnung der jeweiligen z-Scores konnten jedoch keine näheren Angaben oder Informationen zur herangezogenen Referenzpopulation zur Abbildung der Normalbevölkerung identifiziert werden. Auch geht aus der Operationalisierung nicht hervor, wie der z-Score berechnet wird. Weiterhin ist unklar, ob sich die herangezogene Referenzpopulation auf männliche Patienten bezieht, da diese die Studienpopulation abbilden.</i></p> <p><i>Durch die fehlende Angabe der Referenzpopulation für die</i></p> |   |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><i>Berechnung der z-Scores kann die Validität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Deshalb werden die Auswertungen zu Körpergröße und Körperfgeicht mittels z-Score ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Kommentar Rare Thyroid Therapeutics International AB:</p> <p>Die z-Scores werden unter Verwendung des Geburtsdatums, des Untersuchungsdatums, der ethnischen Zugehörigkeit und des Körperfgeichts (in Kilogramm) bzw. der Körpergröße (in Zentimetern) als Eingabedaten berechnet. Die z-Scores des Körperfgeichts und der Körpergröße werden als kontinuierliche Parameter betrachtet. Darüber hinaus wird das Körperfgeicht im Verhältnis zur gesunden Kontrollpopulation gleichen Alters anhand von z-Scores für das Körperfgeicht nach Alter angegeben. Eine Einschränkung bei der Interpretation der Körpergröße ist die Genauigkeit der Messung. Eine genaue Messung der Körpergröße kann durch Skoliose, extrapyramide Merkmale und Kontrakturen beeinträchtigt werden.</p> <p>Das Prinzip zur Berechnung der MCT8-z-Scores folgt Groeneweg et al. 2020, wobei eine nichtlineare (dritter Ordnung) polynomiale Regression verwendet wurde, um den Trend der z-Scores für unbehandelte Patienten mit MCT8 Defizienz nach Alter (blaue Linie</p> | <p>Zur Untersuchung der körperlichen Entwicklung wurde in der Studie TRIAC I die Körpergröße, das Körperfgeicht und der Body-Mass-Index (BMI) erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) sowohl in Bezug zu einer gesunden als auch zu einer an MCT8-Defizienz erkrankten Referenzpopulation. Die Daten zu der natürlichen Verlaufskohorte mit MCT8-Defizienz sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten zur Körpergröße und zum Körperfgeicht in Bezug zu der gesunden Referenzpopulation (WHO-Referenzpopulation) herangezogen. Allerdings ist zu beachten, dass die vorliegenden Analysen auch die Daten von Erwachsenen umfassen, bei denen die körperliche Entwicklung bereits abgeschlossen ist.</p> <p>In der Studie TRIAC I zeigt sich sowohl für das Körperfgeicht als auch für die Körpergröße zum Studienende jeweils keine wesentliche Veränderung im z-Score im Vergleich zu Baseline.</p> |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>in Figure 1) mit einer 95 %-Fehlerbandbreite (gestrichelte blaue Linie) darzustellen (1). Das horizontale graue Band stellt den Normalbereich (+/- 2 SD) dar. Somit entsprechen die blauen Linien in Figure 1 dem erwarteten Körpergewicht (Abbildung E) bzw. der erwarteten Körpergröße (Abbildung F) bei unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz. Ein z-Score für einen bestimmten Patienten eines bestimmten Alters mit MCT8-Defizienz kann dann mit dem erwarteten z-Scores in der MCT8-Defizienz-Population (blaue Linie) verglichen werden, um MCT8-Z-Scores zu erstellen, indem der geschätzte Wert auf der blauen Linie vom z-Score des Patienten subtrahiert wird. Wenn ein Patient demnach einen z-Scores-Wert auf der blauen Linie hat, entspricht dies einem MCT8-z-Scores von 0. Analog dazu ist der MCT8-z-Score positiv, wenn der Patient einen z-Scores über der blauen Linie hat, und negativ, wenn er unter der blauen Linie liegt. Entsprechend führt eine über die Zeit hinweg über das für das Alter erwartete Maß hinausgehende Gewichtszunahme eines Patienten im Vergleich zur unbehandelten MCT8-Defizienzpopulation (d. h. eine über die Zeit hinweg positivere Entwicklung als von der blauen Linie vorhergesagt) zu einem Anstieg des MCT8-z-Scores für das Körpergewicht für das Alter dieses Patienten. In van Geest et al. 2022 wird diese Messgröße als „vorhergesagter“ z-Scores für das Gewicht im Verhältnis zum Alter</p> | <p>Insgesamt können die vorliegenden Daten jedoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der nicht vergleichenden Daten keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation möglich ist.</p> |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>bezeichnet (16). Ähnliches gilt für den z-Score für die Körpergröße im Verhältnis zum Alter.</p> <p>Für die statistischen Analysen der MCT8-z-Scores wurde das gleiche Prinzip wie in van Geest et al. 2022 (16) angewendet, wobei Patienten &gt;18 Jahre aufgrund der Knappheit an Daten zur natürlichen Krankheitsentwicklung ausgeschlossen wurden (1).</p> <p>Für die Analysen des Körbergewichts-MCT8-z-Scores in der TRIAC I-Studie wurden 6 Patienten [P04 (44,6 Jahre), P11 (1,4 Jahre), P15 (0,8 Jahre), P21 (6,7 Jahre), P46 (11,5 Jahre) und P48 (8,7 Jahre)] von der Analyse ausgeschlossen, da sie nicht Teil der PP-Population waren (sie hatten die einjährige Nachbeobachtungszeit nicht abgeschlossen oder während des Studienzeitraums nicht mindestens 80 % der Tiratricol-Behandlung erhalten) und zusätzlich 4 Patienten [P02 (27,6 Jahre), P09 (66,8 Jahre), P45 (21,2 Jahre) und P49 (21,1 Jahre)] aufgrund ihres Alters ausgeschlossen. Somit wurden 46-10=36 Patienten in die Analyse einbezogen.</p> |   |

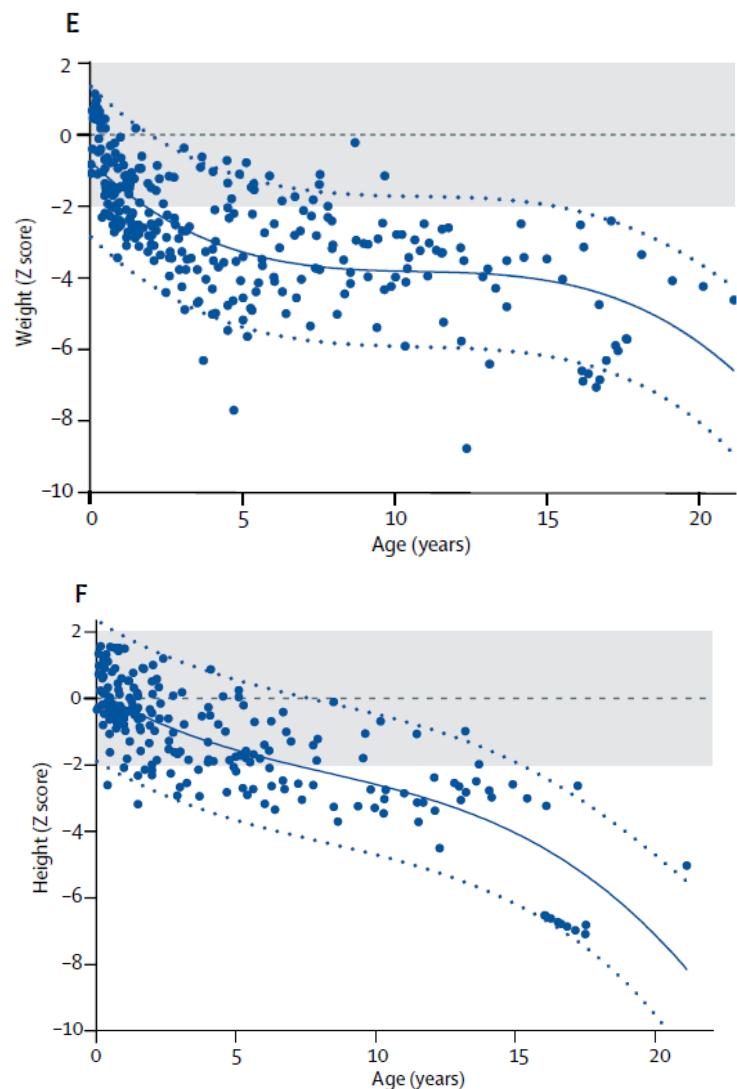


Figure 1 Weight z-scores and height z-scores in untreated MCT8 patients, Quelle: Figure 3 in (1)



## Literaturverzeichnis

1. Groeneweg S, van Geest FS, Abaci A, Alcantud A, Ambegaonkar GP, Armour CM, et al. Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(7):594–605.
2. Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):695–706.
3. van Geest FS, Gunhanlar N, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: From Pathophysiological Understanding to Therapy Development. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:723750.
4. Afşin H, Çalışkan B. Quality of Life Outcomes Following Radioactive Iodine 131 Therapy in Hyperthyroid Patients: Insights from the Thyroid Patient-Reported Outcome Questionnaire. Mol Imaging Radionucl Ther. 2025;34(1):38–47.
5. Watt T, Hegedüs L, Rasmussen AK, Groenvold M, Bonnema SJ, Bjorner JB, et al. Which domains of thyroid-related quality of life are most relevant? Patients and clinicians provide complementary perspectives. Thyroid. 2007;17(7):647–54.
6. Ahmad M, Reddy S, Barkhane Z, Elmadi J, Satish Kumar L, Pugalenthhi LS. Hyperthyroidism and the Risk of Cardiac Arrhythmias: A Narrative Review. Cureus. 2022;14(4):e24378.
7. Biondi B. How could we improve the increased cardiovascular mortality in patients with overt and subclinical hyperthyroidism? Eur J Endocrinol. 2012;167(3):295–9.
8. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. Eur J Endocrinol. 2011;165(4):491–7.
9. Okosieme OE, Taylor PN, Evans C, Thayer D, Chai A, Khan I, et al. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(4):278–87.
10. Chaker L, van den Berg ME, Niemeijer MN, Franco OH, Dehghan A, Hofman A, et al. Thyroid Function and Sudden Cardiac Death: A Prospective Population-Based Cohort Study. Circulation. 2016;134(10):713–22.
11. Müller P, Leow MK, Dietrich JW. Minor perturbations of thyroid homeostasis and major cardiovascular endpoints-Physiological mechanisms and clinical evidence. Front Cardiovasc Med. 2022;9:942971.
12. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):2372–82.
13. Zettinig G. Hyperthyreose 2003 [Available from: <https://www.schilddruesenpraxis.at/artikel-schilddruese/hyperthyreose-2003.html>].
14. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. Circ Res. 2015;116(12):1887–906.
15. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Icosapent-Ethyl (Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten). 2022.

16. van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, Bacos I, Barca D, van den Berg SAA, et al. Long-Term Efficacy of T3 Analogue Triac in Children and Adults With MCT8 Deficiency: A Real-Life Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):e1136–e47.

## 5.2 ergänzende Stellungnahme im Rahmen der mündlichen Anhörung der Rare Thyroid Therapeutics International AB / Egetis

|                  |   |
|------------------|---|
| Datum            | 11.09.2025  |
| Nachreichung zu  | Tiratricol/Emcitate   |
| Nachreichung von | Rare Thyroid Therapeutics International AB/<br>Egetis Therapeutics AB |

*Die Nachreichung inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Nachrechnung zu offenen Fragen aus der mündlichen Anhörung vom 08.09.2025

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB/ Egetis Therapeutics AB

| Frage/Antwort   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p><b>Frage 1:</b> Daten zur Vergleichbarkeit und Homogenität der beiden Referenzpopulationen, die zum Vergleich der Z-Score-Werte herangezogen wurden (Normalpopulation und MCT-8): Wie vergleichbar sind diese Populationen mit der Studienpopulation? Wer wurde aus diesen Populationen ausgeschlossen? Personen über 18 Jahre? Auch in der Studienpopulation oder im Vergleich?</p> <p><b>Antwort:</b></p> <p>Z-Scores stellen das Gewicht eines Patienten relativ zu seinem Alter dar. Damit wird berücksichtigt, dass Kinder mit zunehmendem Alter physiologisch an Gewicht und Größe zulegen. Um Verzerrungen durch altersbedingtes Wachstum zu vermeiden, sollten altersgerechte Referenzwerte herangezogen werden.</p> <p>Für die Berechnung der Z-Score-Werte wurden zwei Referenzpopulationen herangezogen:</p> <p><b>Normalpopulation</b></p> <p>Grundlage war die WHO-Wachstumsreferenz, die international als Standard für gesunde Kinder und Jugendliche verwendet wird. Diese Population ist alters- und geschlechtsspezifisch stratifiziert und repräsentiert den erwarteten Verlauf von Körpergewicht und -größe im</p> | <p>Zur Untersuchung der körperlichen Entwicklung wurde in der Studie TRIAC I die Körpergröße, das Körpergewicht und der Body-Mass-Index (BMI) erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) sowohl in Bezug zu einer gesunden als auch zu einer an MCT8-Defizienz erkrankten Referenzpopulation. Die Daten zu der natürlichen Verlaufskohorte mit MCT8-Defizienz sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten zur Körpergröße und zum Körpergewicht in Bezug zu der gesunden Referenzpopulation (WHO-Referenzpopulation) herangezogen. Allerdings ist zu beachten, dass die vorliegenden Analysen auch die Daten von Erwachsenen umfassen, bei denen die körperliche Entwicklung bereits abgeschlossen ist.</p> <p>In der Studie TRIAC I zeigt sich sowohl für das Körpergewicht als auch für die Körpergröße zum Studienende jeweils keine wesentliche Veränderung im z-Score im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Insgesamt können die vorliegenden Daten jedoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der nicht vergleichenden Daten keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation möglich ist.</p> |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB/ Egetis Therapeutics AB

| Frage/Antwort  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>gesunden Kollektiv. Die gewählte Definition für Untergewicht als Z-Score von weniger als -2 entspricht der Definition der WHO. Ein Z-Score von -2 bedeutet, dass das altersbezogene Gewicht zwei Standardabweichungen unter dem Referenzmittelwert der Normalbevölkerung liegt.(1)</p> <p><b>MCT8-Referenzpopulation</b></p> <p>Als Vergleichskollektiv für die Natural-History-Analyse wurden Daten von Groeneweg et al. genutzt(2). Diese umfassten unbehandelte Patienten mit bestätigter MCT8-Defizienz im Alter von 0 bis 18 Jahren. Auf Basis dieser Daten erfolgte eine polynomiale Regressionsanalyse, mit der der erwartete Verlauf für Gewicht und Größe innerhalb der MCT8-Population abgebildet wurde.</p> <p><b>Einschluss/Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aus der Normalpopulation wurden keine spezifischen Subgruppen ausgeschlossen.</li><li>• Aus der MCT8-Referenzpopulation wurden Patienten &gt;18 Jahre ausgeschlossen, da hierzu keine belastbaren Natural-History-Daten vorlagen.</li></ul> <p>Gleches Vorgehen wurde für die Studienpopulation von TRIAC I angewandt: Patienten über 18 Jahre (4 Patienten) wurden nicht in die Auswertung des Z-Scores für unbehandelte Patienten einbezogen, um</p> |   |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB/ Egetis Therapeutics AB

| Frage/Antwort   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>die Vergleichbarkeit mit den Referenzpopulationen zu gewährleisten. Zusätzlich wurden 6 Patienten aus den Analysen ausgeschlossen, da sie nicht Teil der PP-Population waren (sie haben die einjährige Nachbeobachtungszeit nicht abgeschlossen oder während des Studienzeitraums nicht mindestens 80 % der Tiratricol-Behandlung eingenommen)(3).</p> <p>Dies führt zu einer betrachteten Vergleichskohorte von 36 Patienten. Die Veränderung des MCT8-Z-Scores für das Körpergewicht im Verhältnis zum Alter betrug im Vergleich zum Ausgangswert 0,51 (SD = 0,76). Mit einem p-Wert von 0,0003 führt die Behandlung mit Tiratricol zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten Patienten (4).</p> <p>Für die Normalpopulation wurden entsprechend alle Patienten mit einbezogen. Durch die Verwendung des altersabhängigen Z-Scores für das Körpergewicht kommt es zu keiner Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des natürlichen Wachstumsprozesses von Kindern und Jugendlichen. Nach 12-monatiger Behandlung mit Emcitate war der mittlere Z-Score für das Gewicht im Verhältnis zum Alter in der Population (n = 45) um 0,22 SD (95 %-Konfidenzintervall, 0,01; 0,45; p = 0,0580) gestiegen (5).</p> <p>Damit ergibt sich eine hohe methodische Vergleichbarkeit: Die Studienpopulation wurde so definiert, dass sie mit beiden Referenzpopulationen in Alter und Krankheitsbild übereinstimmt.</p> |   |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB/ Egetis Therapeutics AB

| Frage/Antwort   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p><b>Frage 2:</b> Wie viele Patienten in der TRIAC II Studie erhielten die „in der Fachinformation angegebene“ Erhaltungsdosis?</p> <p><b>Antwort:</b> Die Erhaltungsdosis von Tiratricol ist nicht gewichtsadaptiert definiert, sondern am Erreichen des T3-Zielwertes orientiert. Laut Fachinformation soll Tiratricol so titriert werden, „bis der T3-Wert im Serum unter dem Mittelwert des Normalbereichs für das jeweilige Alter liegt“ (6).</p> <p>Das Studienprotokoll von TRIAC II weicht hiervon ab: Hier wurde als Zielwert das untere Limit des Referenzbereichs bzw. bis zu 10 % des unteren Endes des Normalbereichs definiert (7) [TRIAC II Protokoll]. Entsprechend wurden die Dosierungen für die betroffenen Patienten mit einem im Vergleich zur Fachinformation niedrigeren Ziel gewählt. Daher erhielt keiner der Patienten der TRIAC II-Studie eine Dosis, die gemäß der Fachinformation titriert wurde. Die maximale Tagesdosis in der TRIAC-II Studie betrug 2324 Mikrogramm, und die durchschnittliche Tagesdosis lag bei etwa 5 Tabletten pro Tag.</p> | Die Ergebnisse der im Zulassungsverfahren supportiv betrachteten einarmigen Studie TRIAC II werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da die Vorgaben an die Trijodthyronin (T3)-Zielwerte für die Dosistitration in dieser Studie deutlich von den Angaben der Fachinformation abweichen und damit höhere Erhaltungsdosen eingesetzt wurden, sind die Daten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet. |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB/ Egetis Therapeutics AB

| Frage/Antwort  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p><b>Frage 3:</b> Wie viele Patienten in TRIAC I erhielten die maximale Erhaltungsdosis?</p> <p><b>Antwort:</b></p> <p>Die maximale Tagesdosis in der TRIAC I Studie betrug 2100 Mikrogramm (6 Tabletten pro Tag); nur 2 von 46 Patienten (4 %) erhielten diese Dosis. Der höchste Prozentsatz der Patienten (35 %) erhielt eine Tagesdosis von 700 Mikrogramm (2 Tabletten pro Tag), und die durchschnittliche Tagesdosis betrug etwa 2,5 Tabletten pro Tag.(8)</p>  | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.   |
| <p><b>Frage 4:</b> Wie wurden UEs und SUE definiert? Wurden UEs der Schweregrade 4 und 5 berücksichtigt/einbezogen?</p> <p><b>Antwort:</b></p> <p>Definition UE: Jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, der ein Arzneimittel verabreicht wurde, einschließlich Ereignissen, die nicht unbedingt durch dieses Arzneimittel verursacht wurden oder damit in Zusammenhang stehen.</p> <p>Definition SUE: Ein SUE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis oder jede unerwünschte medizinische Wirkung, die bei jeder Dosis:</p> | Bei dem Endpunkt „schwere UE“ bestehen Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung der Schweregradeinteilung, die auch im Zuge der schriftlichen Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeräumt werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist nicht auszuschließen, dass eine Untererfassung der schweren UEs vorliegt. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt. |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB/ Egetis Therapeutics AB

| Frage/Antwort  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führt;</li> <li>• lebensbedrohlich ist (zum Zeitpunkt des Ereignisses);</li> <li>• eine Krankenhausbehandlung oder Verlängerung einer bestehenden Krankenhausbehandlung erforderlich macht;</li> <li>• zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit führt, die über die zu erwartenden Auswirkungen der krankheitsspezifischen Mutation hinausgeht;</li> <li>• vom Prüfer anderweitig als medizinisch bedeutsam eingestuft wird, d. h. wichtige unerwünschte Ereignisse/Reaktionen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht zum Tod oder zu einer Krankenhausbehandlung führen, aber den Probanden gefährden oder eine Intervention erforderlich machen können, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. (3)</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse der Schweregrade 4 und 5 (CTCAE-Klassifikation) wurden in die Kategorie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgenommen.</p> <p>Die gemeldeten SUEs betrafen meist intermittierende Infektionen, die mit Antibiotika und/oder unterstützenden Maßnahmen behandelt wurden. Wiederkehrende Lungeninfektionen wurden in der Kohortenstudie zum natürlichen Krankheitsverlauf als häufiges klinisches Merkmal bei Patienten mit MCT8-Mangel berichtet (gemeldet bei 69 % der Patienten in (2)) und waren angesichts der Immobilität der Patienten</p> |   |

Stellungnehmer: Rare Thyroid Therapeutics International AB/ Egetis Therapeutics AB

| Frage/Antwort   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| klinisch zu erwarten. Keines der SUEs wurde vom Prüfer als mit der Behandlung mit Tiratricol in Zusammenhang stehend angesehen. |   |

## Literaturverzeichnis

1. de Onis M, Blossner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol.* 2003;32(4):518–26.
2. Groeneweg S, van Geest FS, Abaci A, Alcantud A, Ambegaonkar GP, Armour CM, et al. Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):594–605.
3. Erasmus Medical Center. Clinical Study Protocol. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The TRIAC trial. 2014.
4. van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, Bacos I, Barca D, van den Berg SAA, et al. Long-Term Efficacy of T3 Analogue Triac in Children and Adults With MCT8 Deficiency: A Real-Life Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e1136–e47.
5. Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):695–706.
6. Egetis Therapeutics AB. Fachinformation: Tiratricol. Stand: 12.02.2025. 2025.
7. Egetis Therapeutics AB. Clinical Study Protocol - Tiratricol treatment of children with Monocarboxylate Transporter 8 deficiency: Triac Trial II. 2021.
8. Erasmus Medical Center. Clinical Study Report. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The Triac Trial. Version 2 vom 06.09.2023. 2023.

### **5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, MLS**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 06.08.2025   |
| Stellungnahme zu  | Tiratricol / Emcitate bei MCT8-Defizienz<br>Vorgangsnummer: 2025-05-01-D-1191  |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, MLS<br>Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie<br>Diabetologe (DDG), fachgebundene genetische Beratung (ghf), Stressmedizin (ÄKWL)<br>Leitender Oberarzt der Sektion Diabetologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik St. Josef-Hospital Bochum<br>Leitender Arzt des Zentrums für Seltene Endokrine Erkrankungen, B-Zentrum des Centrums für Seltene Erkrankungen Ruhr (CeSER)<br>Gewähltes Mitglied der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, MLS

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Die T3-Konzentration als primärer Endpunkt der TRIAC I-Studie wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie „nicht unmittelbar patientenrelevant“ sei. Konsekutiv wird auch die Validität dieses Endpunkts nicht beurteilt. Diese Entscheidung ist zwar nachvollziehbar, aber dennoch nicht sachgerecht.</p> <p>Variationen der Konzentration von Schilddrüsenhormonen, auch innerhalb des Referenzbereichs, sind wesentliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, die die Bedeutung der klassischen Framingham-Risikofaktoren erheblich übersteigen. Wir konnten in einem systematischen Review mit begleitender Meta-Analyse auf der Grundlage von 32 Studien mit 1,3 Millionen eingeschlossenen Patient:innen demonstrieren, dass latente Hyperthyreosen mit einer erhöhten Hazard Ratio für kardiovaskuläre Endpunkte einschließlich des kardiovaskulären Tods einhergehen und dass das Risiko mit steigender FT4-Konzentration innerhalb des Referenzbereichs ansteigt [1]. Die FT3-Konzentration wurde in dieser Analyse bewusst nicht bewertet, da die Auswertung aufgrund der dualen Rolle von T3 für die Prognose (direkte Wirkung des Hormons im kardiovaskulären System versus Herabregulation bei schwerer Allgemeinerkrankung) wesentlich komplexer geworden wäre. In den Kardiomyozyten wird allerdings T4 in T3 umgewandelt, so dass T3, das MCT8-unabhängig auch direkt in die Zellen aufgenommen werden kann, das wirksame Schilddrüsenhormon darstellt. Mechanismen schließen die Ebene von Jonenkanälen (direkte Wirkung auf die Maltsev-Zyklen, welche die Jonenströme für die</p> | <p>Die Konzentration des Schilddrüsenhormons T3 im Serum ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Eine Normalisierung der Serumwerte gilt als wichtiges Therapieziel bei der peripheren Thyreotoxikose.</p> <p>Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der T3-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, MLS

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Rhythmogenese steuern), die molekulare Ebene (u. a. Heraufregulation von Betarezeptoren in der Zellmembran und verminderte Expression von Gap-Junction-Proteinen) sowie die Gewebsebene (Begünstigung von kreisenden Erregungen durch Verlangsamung der Ausbreitungsgeschwindigkeit des Aktionspotentials und Verkürzung der Refraktärzeit) ein [1]. Darüber hinaus konnte demonstriert werden, dass T3 in hoher Konzentration durch Überexpression des B-cell activating-Faktors (BAFF) zu einer myokardialen Hypertrophie führt [2].</p> <p>Klinisch wurde in einer großen prospektiven Studie gezeigt, dass eine erhöhte FT3-Konzentration einen unabhängigen Risikofaktor für koronare Endpunkte darstellt [3].</p> <p>Die T3-Konzentration ist insofern etwas schwieriger als die T4-Konzentration zu beurteilen, als sie, wie oben dargestellt, eine duale Rolle für die Prognose spielt. Zum einen ist eine niedrige T3-Konzentration sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei einer großen Zahl verschiedener und insbesondere auch kardiovaskulärer Krankheitsbilder mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Ursächlich für die niedrige Konzentration ist, dass T3 im Rahmen der schweren Allgemeinerkrankung durch eine Typ-1-allostatische Reaktion herabreguliert wird (TACITUS-Syndrom / Non-thyroidal illness-Syndrom) [4]. Das ungünstige Ergebnis wird hier allerdings nicht durch die niedrige T3-Konzentration, sondern durch die Grunderkrankung vermittelt, wie die zahlreichen erfolglosen Studien zur Behandlung des TACITUS-Syndroms mit T3 gezeigt haben [4]. Andererseits steigt das Risiko bei hoher T3-Konzentration aufgrund der oben dargestellten direkten</p> |   |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, MLS

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>schildrüsenhormon-abhängigen Mechanismen wieder an, so dass insgesamt ein U-förmiger Zusammenhang zwischen FT3-Konzentration und Risiko resultiert [5]. Ein ähnlicher U- oder J-förmiger Zusammenhang ist für die Dejodinasenaktivität beschrieben, die der T3-Bildung zugrundeliegt [6].</p> <p>Der Konfundierungseffekt durch ein TACITUS-Syndrom darf also nicht darüber hinwegtäuschen, dass eine erhöhte T3- oder FT3-Konzentration einen bedeutsamen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Insofern ist eine Senkung einer erhöhten FT3-Konzentration als valider Surrogatmarker anzusehen, insbesondere solange Studien den Endpunkt der Mortalität wegen des notwendigen erheblichen Zeitbedarfs nicht heranziehen können.</p> |   |
| <p>Die Herzrate wird zunehmend als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor erkannt [7–12]. Sie stellt einen Assay-unabhängigen Biomarker für das TR-Alpha-Signalling von Schilddrüsenhormonen am Myokard dar [13, 14].</p> <p>Es ist daher unverständlich, wieso sie in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird.</p>  | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |
| <p>Es wird noch nicht einmal begründet, warum die SHBG-Konzentration nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) wird von Hepatozyten in Abhängigkeit von Schilddrüsenhormonen gebildet [15] und stellt einen wichtigen Biomarker für das TR-Beta-Signalling dar [14].</p>   | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, MLS

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Diagnostisch vorteilhaft ist, dass die SHBG-Konzentration einen zeitlich integrierenden Effekt abbildet und dass ihre Messung unabhängig von Assays für Schilddrüsenhormone ist. Diese beiden Eigenschaften sind besonders relevant, wenn Schilddrüsenhormon-Analoga mit kurzer Halbwertszeit (wie TRIAC) therapeutisch einsetzt werden oder wenn die Validität der TSH-Konzentration oder von Assay-Systemen für T3 fraglich sind, wie es bei MCT8-Defizienz / Allan-Herndon-Dudley-Syndrom unter Tiratricol-Therapie der Fall ist. Eine Bestimmung der SHBG-Konzentration wird daher von der European Thyroid Association nicht ohne Grund zur Beurteilung der Versorgung mit Schilddrüsenhormonen bei Allan-Herndon-Dudley-Syndrom empfohlen [16].</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes W. Dietrich, MLS

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## Literaturverzeichnis

1. Müller P, Leow MK, Dietrich JW. Minor perturbations of thyroid homeostasis and major cardiovascular endpoints-Physiological mechanisms and clinical evidence. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Aug 15;9:942971. doi: 10.3389/fcvm.2022.942971. PMID: 36046184; PMCID: PMC9420854.
2. Li GQ, Liu XM, Liu BL, Zhong Y, Gu QW, Miao JJ, Wang J, Liu S, Mao XM. High triiodothyronine levels induce myocardial hypertrophy via BAFF overexpression. *J Cell Mol Med.* 2022 Aug;26(16):4453-4462. doi: 10.1111/jcmm.17470. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35808902; PMCID: PMC9357614.
3. Peters A, Ehlers M, Blank B, Exler D, Falk C, Kohlmann T, Fruehwald-Schultes B, Wellhoener P, Kerner W, Fehm HL. Excess triiodothyronine as a risk factor of coronary events. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 10;160(13):1993-9. doi: 10.1001/archinte.160.13.1993. PMID: 10888973.
4. Chatzitomaris A, Hoermann R, Midgley JE, Hering S, Urban A, Dietrich B, Abood A, Klein HH, Dietrich JW. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Jul 20;8:163. doi: 10.3389/fendo.2017.00163. PMID: 28775711; PMCID: PMC5517413.
5. Wei SB, Wang W, Liu N, Chen J, Guo XY, Tang RB, Yu RH, Long DY, Sang CH, Jiang CX, Li SN, Wen SN, Wu JH, Bai R, Du X, Dong JZ, Ma CS. U-shaped association between serum free triiodothyronine and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018 Apr;51(3):263-270. doi: 10.1007/s10840-018-0337-z. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29480346.
6. Li S, Zeng M. J-shaped association of free triiodothyronine to free thyroxine ratio with 5-year mortality among patients with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Int Urol Nephrol.* 2023 Oct;55(10):2567-2578. doi: 10.1007/s11255-023-03548-7. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36917414.
7. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):745-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21896939.
8. Custodis F, Reil JC, Laufs U, Böhm M. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum. *J Cardiol.* 2013 Sep;62(3):183-7. doi: 10.1016/j.jcc.2013.02.018. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23806547.
9. Inoue T, Iseki K. Pivotal role of elevated heart rate in the cardiovascular continuum. *J Cardiol.* 2014 Sep;64(3):240. doi: 10.1016/j.jcc.2013.11.013. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24373866.
10. Wen CP, Chen CH, Nauman J, Wai JPM, Tsai MK, Lee JH, Chu TD, Ingestroem EML, Chiou HY, Hsu CC, Wen C, Wu X, Tari AR, Wisloff U. Resting heart rate - The forgotten risk factor? Comparison of resting heart rate and hypertension as predictors of all-cause mortality in 692,217 adults in Asia and Europe. *Prog Cardiovasc Dis.* 2025 Mar-Apr;89:35-44. doi: 10.1016/j.pcad.2025.01.007. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39894380.
11. Lin R, Ling Q, Wang W, Li W, Lin Y, Chen J, Tong S, Cai J, Li J, Chen Y. Relationships Between Cumulative Resting Heart Rate and the Incidence of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality - Post Hoc Analysis of STEP Trial Data. *Circ J.* 2025 Apr 8. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0690. Epub ahead of print. PMID: 40204457.
12. Shen A, Liu F, Chen S, Huang K, Cao J, Shen C, Liu X, Yu L, Gu S, Zhao L, Li Y, Hu D, Huang J, Lu X, Gu D, Li J. Impact of resting heart rate and predicted cardiovascular risk on mortality in nearly 110,000 Chinese adults. *Heart Rhythm.* 2025 Mar 31:S1547-

- 5271(25)02252-0. doi: 10.1016/j.hrthm.2025.03.1990. Epub ahead of print. PMID: 40174737.
13. Aweimer A, Schiedat F, Schöne D, Landgrafe-Mende G, Bogossian H, Mügge A, Patsalis PC, Gotzmann M, Akin I, El-Batrawy I, Dietrich JW. Abnormal Cardiac Repolarization in Thyroid Diseases: Results of an Observational Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Nov 23;8:738517. doi: 10.3389/fcvm.2021.738517. PMID: 34888359; PMCID: PMC8649843.
  14. Hoermann R, Dietrich JW. Diagnosis of Hypothyroidism. In: Hoermann R, Dietrich JW (Hrsg.). *Hypothyroidism – A Paradigm Shift*. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2025. ISBN 978-981-96-3681-5. doi: 10.1007/978-981-96-3682-2\_10.
  15. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha. *J Mol Endocrinol.* 2009 Jul;43(1):19-27. doi: 10.1677/JME-09-0025. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19336534.
  16. Persani L, Rodien P, Moran C, Visser WE, Groeneweg S, Peeters R, Refetoff S, Gurnell M, Beck-Peccoz P, Chatterjee K. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. *Eur Thyroid J.* 2024 Aug 3;13(4):e240125. doi: 10.1530/ETJ-24-0125. PMID: 38963712; PMCID: PMC11301568.

#### **5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22.08.2025  |
| Stellungnahme zu  | Tiratricol (Emcitate)   |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br>Charlottenstraße 59<br>10117 Berlin<br>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <b>Hintergrund</b><br><br>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Tiratricol (Emcitate) von Rare Thyroid Therapeutics veröffentlicht.<br><br>Das Orphan Drug Tiratricol ist zugelassen zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt. Die G-BA-Geschäftsstelle stellt die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie deskriptiv dar. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.   |  |
| <b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b><br><br>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte T3-Konzentration im Serum und Blutdruck nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine | <br><br><br><br>Die Konzentration des Schilddrüsenhormons T3 im Serum ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Eine Normalisierung der Serumwerte gilt als wichtiges Therapieziel bei der peripheren Thyreotoxikose.<br><br>Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der T3-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet. |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse. |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

**Literatur:**

**D Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**



## **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Tiratricol**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. September 2025  
von 14:59 Uhr bis 15:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Rare Thyroid Therapeutics International AB/Egetis**:

Frau Corbinelli

Frau Georges

Herr Francot

Herr Prof. Schönermark

Angemeldeter Teilnehmender des **St. Josef-Hospitals Bochum**:

Herr Prof. Dr. Dietrich

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 14:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir sind noch eine Minute vor der Zeit, aber ich glaube, wir können beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Tiratricol zur Behandlung des Allan-Herndon-Dudley-Syndroms ab Geburt.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 10. Juli dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Rare Thyroid Therapeutics International, von Herrn Professor Dietrich von der Universitätsklinik St. Josef-Hospital & Centrum für Seltene Endokrine Erkrankungen Ruhr aus Bochum und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Rare Thyroid Therapeutics International AB/Egetis müssten anwesend sein Frau Corbinelli, Frau Georges, Herr Francot und Herr Professor Schönermark, für das St. Josef-Hospital Bochum Herr Professor Dr. Dietrich sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das?

**Herr Francot (Rare Thyroid Therapeutics):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Francot, Sie haben das Wort.

**Herr Francot (Rare Thyroid Therapeutics):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Als General Manager in Deutschland möchte ich unser Unternehmen Rare Thyroid Therapeutics International kurz vorstellen: Wir sind ein schwedisches Unternehmen, und unser Ziel ist, Medikamente für die Behandlung von schwerwiegenden seltenen Erkrankungen zu entwickeln und zu vermarkten.

Das erste Arzneimittel, das wir einführen, ist Emcitate, das Tiratricol. Das ist das erste zugelassene Medikament für die Behandlung von Thyreotoxikose bei Patienten mit einer MCT8-Defizienz, oder auch, wie Herr Professor Hecken schon erwähnt hat, dem Allan-Herndon-Dudley-Syndrom.

An meiner Seite und Teil unseres Unternehmens sind unser Berater Herr Professor Schönermark von Kintiga SKC, Frau Nadja Georges, Leiterin der Abteilung Marktzugang – ein Hinweis: Frau Georges spricht kein Deutsch, versteht es, aber etwaige Frage an sie, muss sie leider auf Englisch beantworten, werden wir aber, falls notwendig, übersetzen – und last but not least, Frau Dr. Henna Oittinen Corbinelli, unsere Medical Director. An sie möchte ich das Wort für eine Zusammenfassung der Erkrankung MCT8-Defizienz und der vorhandenen Emcitate-Daten übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Frau Corbinelli.

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank auch von mir, dass wir die Gelegenheit haben, die wichtigsten Aspekte aus der Nutzenbewertung aus unserer Sicht zusammenzufassen und darlegen zu können. Wir sprechen heute über die periphere Thyreotoxikose bei Patienten mit MCT8-Defizienz und die Behandlung mit Tiratricol bzw. Emcitate.

Die MCT8-Defizienz ist eine erheblich einschränkende und drastisch lebensverkürzende genetische Erkrankung, hervorgerufen durch eine Dysfunktion des Schilddrüsenhormontransporters MCT8. Emcitate stellt die erste zugelassene kausale Therapieoption für die Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz dar. Die Erkrankung geht mit zwei unterschiedlichen gleichzeitig auftretenden klinischen Präsentationen einher. Auf der einen Seite zeigt sich eine persistierende Thyreotoxikose, die hauptsächlich durch eine Störung des thyreotropen Regelkreises zustande kommt und somit zu erhöhten peripheren Serumspiegeln des aktiven Schilddrüsenhormons T3 führt.

Auf der anderen Seite zeigt sich im ZNS genau das Gegenteil. Dort fehlt hingegen das aktive Schilddrüsenhormon. MCT8, welcher der wichtigste Transporter für Schilddrüsenhormone ins Gehirn ist, kann kein T3 durch die Blut-Hirn-Schranke transportieren, was wiederum zu einer starken beeinträchtigenden neurologischen Entwicklung bereits vor der Geburt führt.

Wir sprechen jedoch heute über die periphere Thyreotoxikose und ihre Behandlung mit Tiratricol bzw. Emcitate. Emcitate stellt die erste zugelassene kausale Therapieoption für die Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz dar. Die chronische Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz beginnt kurz nach der Geburt und bleibt lebenslang bestehen. Eine Thyreotoxikose ist definiert als Erhöhung der Schilddrüsenhormone mit den daraus resultierenden Symptomen. Im Gegensatz zum ZNS, das auf den MCT8-Transporter angewiesen ist, gibt es peripher alternative Transporter, um Schilddrüsenhormone in die Zellen zu schleusen, wo sie dann ihre Wirkung entfalten.

Die Thyreotoxikose betrifft etwa 95 Prozent aller Patienten mit MCT8-Defizienz, unabhängig von der neurologischen Präsentation. Symptomatisch zeigt sich bei der Thyreotoxikose ein Hypermetabolismus mit starkem Untergewicht oder Gedeihstörungen, Muskelschwund, Störungen des Knochenstoffwechsels, gastrointestinale Problematik und kardiovaskulären Komplikationen. Zusätzlich können eine Vielzahl schwerer klinischer Folgeschäden entstehen – inklusive erhöhter Mortalität; denn einer von drei Patienten erreicht nie das Erwachsenenalter.

Es besteht somit ein hoher und dringender Bedarf an einer effektiven Therapie zur Wiederherstellung der Schilddrüsenhomöostase, zur Linderung der Thyreotoxikose und den damit verbundenen Langzeitfolgen und zur Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität der Patienten. Wir haben es hier, wie gesagt, mit einer sehr seltenen Erkrankung zu tun. In Deutschland werden derzeit knapp 20 Patienten behandelt. Die entsprechenden Limitationen bei einer so seltenen Erkrankung in der Evidenz sind uns natürlich bewusst.

Wir möchten im Folgenden dennoch nochmals kurz zu einem wichtigen Punkt der Nutzenbewertung Stellung beziehen: Bei einer Erkrankung wie der MCT8-Defizienz, in der eine Dysfunktion des Transportes der Schilddrüsenhormone ursächlich ist, ist eine Normalisierung der Schilddrüsenwerte das zentrale Therapieziel und von unmittelbarer Relevanz für die Symptomatik und die Prognose der betroffenen Patienten. Die Bedeutung von T3 in der peripheren Thyreotoxikose ist umfassend dokumentiert.

Eine Dysregulation von Schilddrüsenhormonen, insbesondere ihres Transportes, ist kausal für das komplexe und schwere klinische Bild des MCT8-Mangels. Somit ist der T3-Spiegel der zentrale klinische Parameter, sowohl für die laufende Beurteilung der Thyreotoxikose als auch die therapeutische Überwachung. Tiratricol als erste zugelassene kausale Therapie für die Thyreotoxikose ist ein MCT8-unabhängiges T3-Mimetikum, das die Homöostase der Schilddrüsenhormone wieder herstellt.

Dies wurde in der TRIAC I-Studie durch eine statistisch signifikante Normalisierung des T3-Spiegels gezeigt. Zudem ist hier zwingend noch die kardiovaskuläre Komponente zu betrachten. Eine periphere Erhöhung von T3-Konzentration kann als direkter Risikofaktor zu kardiovaskulären Symptomen und Ereignissen wie plötzlichem Herztod führen. Eine

Reduktion des Blutdrucks und der Herzfrequenz ist somit ein direkt messbarer Effekt der Wiederherstellung der Homöostase und zeigt eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes.

Die mit einer Thyreotoxikose verbundenen kardiovaskulären Symptome sind schwerwiegend und gut dokumentiert. Mehr als 75 Prozent der Patienten mit MCT8-Defizienz haben vorzeitige Vorhofkontraktionen und Herzrhythmusstörungen, 30 Prozent weisen eine hohe Tachykardie auf. Insgesamt haben die Betroffenen ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Thyreotoxikose und kardiovaskulären Ereignissen.

Der Zusammenhang zwischen einer abnormalen Signalübertragung der Schilddrüsenhormone und dem Herz-Kreislauf-System wurde in zahlreichen klinischen Studien umfassend nachgewiesen. Eine unbehandelte Thyreotoxikose im Sinne von erhöhten peripheren T3-Spiegeln ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität verbunden und nach heutiger Datenlage der Hauptgrund für die hohe Sterblichkeit bei MCT8-Defizienz.

Zusammenfassend möchten wir betonen, dass Tiratricol die erste zugelassene kausale Therapie für die Thyreotoxikose in dieser ultraseltenen Erkrankung darstellt. In der Indikation zur Behandlung der Thyreotoxikose bei MCT8-Patienten ist die Normalisierung von T3 das zentrale Therapieziel. Genau dies wird durch Tiratricol erreicht. Dies sollte in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt werden. – Wir freuen uns nun auf den weiteren Austausch mit Ihnen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Corbinelli, für diese Ausführungen. – Meine erste Frage geht an Herrn Professor Dietrich und schließt unmittelbar an das an, was Sie gerade ausgeführt haben. Herr Professor Dietrich, Frau Corbinelli hat gerade gesagt, die Normalisierung des T3-Spiegels als Laborparameter und eine möglicherweise positive Beeinflussung kardiovaskulärer Symptome seien die Therapieziele, die erstrebenswert und erreichbar seien. Deshalb daran anschließend meine Frage: Welches sind die aus Ihrer Sicht für die Patientengruppe relevanten und – damit sind wir bei der Unterscheidung zwischen einem Laborwert und möglicherweise kardiovaskulären Dingen – spürbaren Therapieziele in diesem Anwendungsgebiet? Vielleicht können Sie uns ein wenig mitnehmen, weil Sie einige der wenigen Patienten, Gott sei Dank wenigen Patienten, die unter dieser Krankheit leiden, kennen. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dietrich (St. Josef-Hospital Bochum):** Die Patienten haben leider sehr viele Probleme. Sie leiden an Kachexie, Muskelschwäche, an verschiedensten Komplikationen, schweren kognitiven Einschränkungen und, was besonders wichtig ist, an der hohen Letalität und Komorbiditäten. Das ist ein gemischter Strauß an Problemen, an denen die Patienten leiden. Ein besonders schwerwiegendes Problem ist die hohe Letalität der Patienten, die selten das 40. Lebensjahr erreichen. Dafür brauchen wir ursächliche Ansätze.

Für uns sieht es meistens so aus, dass wir versuchen, eine polypragmatische Therapie zu ergreifen, Physiotherapie, Ernährungsberatung, gezielter Muskelaufbau, aber auch medikamentös. Eine Therapie mit Tiratricol ist für uns unerlässlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und die Therapieziele oder die relevanten und spürbaren Therapieziele im Verlauf? Das ist sehr wichtig für die Nutzenbewertung.

**Herr Prof. Dr. Dietrich (St. Josef-Hospital Bochum):** Genau. Also bei Kindern – Ich bin Erwachsenen-Endokrinologe. Bei Kindern ist es die Gewichtszunahme, das Gedeihen, das Erreichen der Gewichtsperzentilen. Das ist nicht mein Problem, weil ich Erwachsenen-Endokrinologe bin, aber das ist eine wichtige Fragestellung. Bei uns sind es letztlich kardiovaskuläre Endpunkte, Herzfrequenz, EKG-Parameter, an denen wir sehen, ob es Probleme gibt, Aufzeichnungen des Langzeit-EKG, aber auch Körpergewicht, Muskelkraft, Koordinationsfähigkeit und, soweit es zugänglich ist, die kognitive Funktion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dietrich. – Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung hat sich gemeldet. Bitte, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Die Fachberatung Medizin hat die Kritik geäußert, dass nicht klar ist, was die Referenzpopulation beim Z-Score war, was Körpergewicht und Körpergröße angeht. Die Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, ob diese Zweifel der Fachberatung Medizin ausgeräumt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann vom pU dazu etwas sagen? Frau Corbinelli, bitte.

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Sie sprechen die Berechnung in der TRIAC I-Studie an, in der einmal gegen die Normalpopulation, also die Kinder, die Z-Scores verglichen wurden, und einmal die MCT8-Population. Man weiß von dem natürlichen Krankheitsverlauf, dass diese Kinder extrem abnehmen bzw. das Gewicht in einer Zeit kaum halten können, in der sie eigentlich zunehmen sollten. Deshalb hat man die Z-Scores verglichen zu der Referenzpopulation MCT8, um klarzustellen, dass das jede Gewichtszunahme bzw. zumindest die Erhaltung des Gewichtes für diese Kinder extrem wichtig ist. Man weiß, gerade im Kindesalter steigt bei Untergewicht die Mortalität auch bei anderen Diagnosen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

**Frau Bickel:** Ja. – Ich zitiere aus der Nutzenbewertung: Mir geht es nicht um die MCT8-Population, sondern um die andere. In der Nutzenbewertung steht: „Zur Berechnung der jeweiligen Z-Scores konnten jedoch keine näheren Angaben und Informationen zur herangezogenen Referenzpopulation zur Abbildung der Normalbevölkerung identifiziert werden. Auch geht aus der Operationalisierung nicht hervor, wie der Z-Score berechnet wird. Weiterhin ist unklar, ob sich die herangezogene Referenzpopulation auf männliche Patienten bezieht, da diese die Studienpopulation abbilden.“ Dazu bräuchten wir eine Einschätzung, bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Corbinelli, können Sie das präzisieren?

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Ja, vielleicht können wir die Frage noch einmal nachschauen und Ihnen nachreichen, wenn das für Sie in Ordnung ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Das müsste bis Ende der Woche kommen.

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, war das Ihre Frage, dann würde ich weitergehen? Oder haben Sie weitere Fragen?

**Frau Bickel:** Ja, ich habe zwar noch weitere Fragen, aber ich kann mich hinten anstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann setze ich Sie wieder hinten auf die Liste. Dann kommen jetzt Frau Wenzel-Seifert, Frau Kunz und dann wieder Frau Bickel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte auf die Antwort von Frau Corbinelli eingehen. Sie hat die Frage so ähnlich verstanden wie ich und das ist auch eine Frage, die sich mir gestellt hat, nämlich: Was ist das für eine Referenzpopulation? Sie haben zwei verschiedene Z-Scores. Sie haben den gegen ganz normale, gesunde Kinder und den Vergleich gegen eine Population, die an derselben Erkrankung leidet, sozusagen einen Anwendungsgebiets- oder Indikationsspezifischen Z-Score. Mir hat sich die Frage gestellt: Was ist das für eine Population? Und vor allen Dingen: Ist diese Population dann mit der Population, die wir hier haben, vergleichbar? Wie groß ist die Population? Und ähnliche Fragen.

Vielleicht als eine zweite Frage an den Kliniker, die auch dazu gehört: Wie vergleichbar sind die Kinder in ihrer interindividuellen Entwicklung? Gibt es große Unterschiede? Muss man

größere Populationen anschauen? Oder ist es von Kind zu Kind relativ gleich? Das gehört zu der Z-Score-Frage letztendlich dazu, wenn man das auf eine Indikation bezieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dietrich, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dietrich (St. Josef-Hospital Bochum):** Aus eigener Anschauung kann ich nur über Erwachsene reden. Da gibt es auch erhebliche Unterschiede. Ich habe einen Patienten mit einer leichten Form, bei dem praktisch der Transporter nur so mutiert ist, dass er nicht zu einer starken Beeinträchtigung führt. Der ist jetzt unter der Therapie sogar in der Lage, eine Gärtnerlehre zu machen. Andere sind natürlich schwerstbeeinträchtigt. Daher kann ich sagen, es gibt massive Unterschiede, auch in den kardiovaskulären Endpunkten, auch in der Körpermasse, im BMI usw. Da ist die Heterogenität erheblich. Ich kann aber leider nicht so viel über die pädiatrische Population sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Corbinelli, können Sie etwas zu dem ergänzen, was Frau Wenzel-Seifert adressiert hat?

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Ihre Frage war insgesamt, was die MCT8-Defizienzpopulation vom Gewicht her zeigt. Wir wissen aus Gesprächen mit Ärzten, die Kinder betreuen, dass die meisten Kinder eine PEG-Sonde haben. Die Fütterungsprobleme sind bei den Kindern massiv, einerseits durch die Schluckstörung, durch die neurologische Problematik, aber andererseits auch durch erhöhten Speichelfluss zum Beispiel. Die Kinder haben wegen dieses gestörten Schluckaktes oft Aspirationspneumonien. Die meisten Kinder sind untergewichtig bzw. zeigen eine Gedeihstörung. Das zieht sich aber auch zu den Erwachsenen. Die meisten Patienten sind stark untergewichtig. Einmal hat das etwas mit dem Fettgewebe zu tun, das durch den Hypermetabolismus bei diesen Patienten extrem abgebaut wird, aber auch dem Muskelschwund, was ein Teil dieser Thyreotoxikose ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Sie haben eine Nachfrage.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Es ging genau um die Frage, die Herr Professor Dietrich fast mit erklärt hat. Es gibt große Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten, von Gärtnerlehre bis zu doch keiner weiteren Entwicklung. Das ist auch noch eine kognitive Komponente, von der wir uns fragen, wie weit die mitbehandelt werden kann. Das ist sicherlich eine Frage des Zeitpunkts. Aber wenn man beim Z-Score bleibt, aus meinem Verständnis, orientiert sich der Z-Score immer an relativ großen Populationen, bei denen sich solche Heterogenitätsfragen aufgrund der Größe der Population nicht stellen.

Jetzt beziehen Sie sich aber, wenn ich das richtig verstanden habe, auf eine historische Kohorte. Da gibt es auch eine Publikation von 2020. Ich habe verstanden, dass es die ist. Da sind zum Beispiel über 18-Jährige ausgeschlossen worden. Ich habe nicht so weit in die Tiefe gehen können, gehe aber doch davon aus, dass das eine relativ kleine Population ist, die auch heterogen ist. Man müsste die dann von ihren Patientencharakteristika mit den Patienten vergleichen, die wir hier betrachten. Vielleicht können Sie noch etwas zu dieser historischen Kohorte sagen, auf die sich diese Z-Score-Überlegung oder der Vergleich bezieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte antworten?

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Ich kann dazu etwas sagen. Ich meine, das waren 151 Patienten, aber wir können die genauen Zahlen nachliefern. Natürlich gibt es eine große Heterogenität. Sie haben das angesprochen. Das Alter ist ein großer Faktor. Wir wissen, dass die Patienten, die eine milder Mutation haben, eher älter werden und die Kinder mit einer schwereren Mutation, die wirklich schwerbehindert sind, nicht bis ins Erwachsenenalter überleben. Das sind auch meistens die Kinder, die stark untergewichtig bzw. schon kachektisch sind. Es gibt große Unterschiede in dem Verlauf.

Man kennt mittlerweile ungefähr über 100 Mutationen in dem SLC16A2-Gen. Es gibt eine neuere Publikation, die kürzlich erschienen ist, die sich die Genotypen und die Phänotypen anschaut. Es gibt in dem Neurologischen große Unterschiede, wie Herr Professor Dietrich erwähnt hat. Es gibt Patienten, die tatsächlich sprechen und laufen und wie sein Patient eine Gärtnerlehre machen können. Aber die meisten Kinder sind wirklich schwerstbehindert und können sich nicht mitteilen oder laufen oder sitzen.

Man hat aber in diesen Studien gesehen, dass in allen Gruppen, sei es in milder, moderater oder schwerer Mutation, die Thyreotoxikose immer über 95 Prozent ist. Zwischen 90 oder 95 Prozent haben tatsächlich erhöhte T3-Werte. Das heißt, die Transportkapazität des MCT8-Proteins korreliert zwar mit der neurologischen Entwicklungsstörung, aber es scheint, als ob alle Patienten tatsächlich eine Erhöhung des T3 haben, das heißt, auch diesen Hypermetabolismus. Wie das zum Ausdruck kommt – dabei spielen auch die Fütterungsprobleme eine Rolle, ob ein Kind weniger Schluckstörungen hat und besser essen und dadurch auch mehr Kalorien aufnehmen kann. Wie gesagt, das variiert sehr dadurch, dass die Kinder alle einen anderen Erscheinungstyp haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Vielen Dank. Das war jetzt erschöpfend beantwortet. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Kunz und danach Frau Bickel wieder. Frau Kunz, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Zum einen interessiert uns auch die Bildung der Referenzpopulation, also der gesunden, sage ich einmal, Referenzpopulation. In Ihrer Stellungnahme haben Sie Informationen nachgereicht, wie Sie den Z-Score berechnet haben. Aber welche Referenzpopulation Sie zugrunde gelegt haben, war uns nicht klar. Deshalb schließen wir uns der Frage der KBV von Frau Bickel an. Können Sie dazu noch Informationen nachreichen? Uns interessiert zudem: Sie haben auch die Körpergröße erfasst und bei der MCT8-Referenzpopulation Patienten über 18 Jahre ausgeschlossen. Haben Sie die Patienten über 18 Jahre, bei denen das Größenwachstum abgeschlossen war, auch bei der Berechnung des Z-Scores für die Studienpopulation ausgeschlossen? Das interessiert uns auch noch dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? Frau Corbinelli, bitte.

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Wir würden die Unterlagen nachreichen. Ich denke, das ist Teil der Unterlagen, die wir Ihnen bis Ende der Woche gerne weiter erläutern würden, wenn das möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich sehe gerade, Herr Bilek hat sich gemeldet. Herr Bilek, dazu oder haben Sie einen separaten Punkt?

**Herr Bilek:** Separat, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Frau Kunz, Nachfrage?

**Frau Dr. Kunz:** Zur Referenzpopulation habe ich keine Frage. Ich habe aber noch zwei andere Fragen. Wenn ich weitermachen darf?

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

**Frau Dr. Kunz:** Danke. – Sie haben im Rahmen des Zulassungsverfahrens auch Daten der Studie TRIAC II vorgelegt. Sie schreiben im Modul 4, dass Sie die aufgrund der abweichenden Dosierung nicht heranziehen. Wenn man sich die Dosierungsangaben anschaut, sieht man, dass in der Titration eine andere Vorgehensweise stattgefunden hat. Uns interessiert, wie viele der Patienten in der TRIAC II-Studie eine Erhaltungsdosis erhalten haben, die der Fachinformation entspricht. Die Erhaltungsdosis war abhängig von Nebenwirkungen und dem T3-Spiegel, wenn ich das richtig verstanden habe. Daraus konnte man vermuten, dass es

Patienten gab, deren Erhaltungsdosis der fachinformationskonformen Dosierung entsprach. Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kunz. – Wer kann dazu etwas sagen? Frau Corbinelli, bitte.

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Ja, das ist richtig. In der TRIAC II-Studie wurde insgesamt eine höhere Dosierung gewählt. Das hatte aber den Grund, dass der primäre Endpunkt dort die neurologische Entwicklung war. Man hatte eine kleine Gruppe aus der TRIAC I, die etwas bessere Werte in der neurologischen Entwicklung zeigte. Deshalb hat man die TRIAC II-Studie gemacht. Die ist abgeschlossen. Die Verlängerungsphase der TRIAC II-Studie läuft noch. Aber da es ein anderer Endpunkt und eine andere Indikation waren, kann man das nicht mit der Dosis für die MCT8-Defizienz vergleichen, weshalb die dann ausgeschlossen wurde. Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage beantwortet.

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

**Frau Dr. Kunz:** Ja, in Teilen schon. Wir haben das auch gesehen. Wir haben uns gefragt, die Erhaltungsdosis hätte auch der entsprechen können, die in der Fachinformation ist. Aber es ist in Ordnung, wenn Sie die Informationen jetzt nicht vorliegen haben. Das hätte uns nur interessiert, weil darin mehr Patienten eingeschlossen waren, die jünger waren. Aber wenn Sie die Daten jetzt nicht haben, ist das auch in Ordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben eine weitere Frage, Frau Kunz?

**Frau Dr. Kunz:** Ja, ich habe noch eine Frage. Können Sie sagen, wie viele Patienten in der TRIAC I-Studie die maximale Erhaltungsdosis erhalten haben? Gewichtsabhängig war das unter 10 Kilogramm und über 10 Kilogramm unterschiedlich. Können Sie sagen, wie viele Patienten die maximale Erhaltungsdosis erhalten haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Wieder Frau Corbinelli?

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Ich würde die Frage gerne an meine Kollegin, Frau Georges, weiterleiten, die die Zahlen haben sollte.

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

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):**

Übersetzt die Frage für Frau Georges ins Englische.

**Frau Georges (Rare Thyroid Therapeutics):**

Antwortet auf Englisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zwei Patienten.

**Frau Georges (Rare Thyroid Therapeutics):**

Antwortet auf Englisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 2.100 µg. – Frau Kunz, Nachfrage oder ist das okay?

**Frau Dr. Kunz:** Ja, vielen Dank. Die Dosierung ist gewichtsabhängig. Es gab noch andere für Patienten unter 10 Kilogramm und für Patienten zwischen 10 und 40 Kilogramm und für Patienten zwischen 40 und 60 Kilogramm. Können Sie das für die anderen Patienten auch sagen? Oder war das ähnlich, dass die maximale Erhaltungsdosis nur wenig eingesetzt wurde?

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Wenn ich wieder übersetzen darf.

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

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):**

Übersetzt die Frage für Frau Georges ins Englische.

**Frau Georges (Rare Thyroid Therapeutics):**

Antwortet auf Englisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Bickel und Herr Bilek. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich möchte auch zu den Ergebnissen zu Körpergewicht und Körpergröße zurückkommen. Es ist eine einjährige Studie, und wir haben Baseline-Werte, Körpergröße, Körpergewicht und die Veränderungen nach einem Jahr und zum Z-Score. Was auffällt, ist, dass, obwohl die Kliniker gesagt haben, das sind kachektische Patienten, die Veränderungen nicht besonders groß sind. Wie erklären Sie sich das? Vielleicht können auch die Kliniker dazu Stellung nehmen. Das wäre toll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dietrich, möchten Sie starten?

**Herr Prof. Dr. Dietrich (St. Josef-Hospital Bochum):** Ich kann Ihnen nicht genau erklären, warum die Änderungen nicht sehr groß sind. Sie sind schon da, man merkt schon, dass die Patienten unter der Therapie zunehmen, zum Beispiel die Kraft zunimmt. Vielleicht liegt die Limitation des Effektes daran, dass die Betroffenen praktisch schon in utero betroffen waren und von Anfang an entsprechende Einschränkungen haben, sodass vielleicht auch nicht ausreichend Stammzellen da sind, die sich differenzieren können. Ich kann es Ihnen nicht genau sagen. Effekte sind da, aber tatsächlich limitiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen durch den pU, oder ist das, was Herr Dietrich gesagt hat, auch Ihre Antwort? Frau Corbinelli, bitte.

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Ja, ich schließe mich dem an. Einerseits, ich habe das vorhin schon erwähnt, die Fütterungsprobleme, die gastrointestinale Problematik, die durch die Schilddrüsenhormone, die Erhöhung verschlimmert wird. Aber man muss hier auch sehen, dass es bei den Kindern und den Erwachsenen zum Abbau von Muskelmasse kommt. Das gehört alles zur Thyreotoxikose und zur Symptomatik der Erhöhung der T3-Werte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, man soll hier nicht spekulieren, aber ich finde das, was Herr Dietrich mit der In-utero-Betroffenheit gesagt hat, doch auch erwägenswert. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage. Wir fanden wir die Patienten schon relativ alt, die waren zehn Jahre im Mittelwert. Jetzt die Frage an die Kliniker: Wie werden die diagnostiziert? Zehn Jahre sind wahrscheinlich – Man sollte wahrscheinlich so früh wie möglich mit der Therapie beginnen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dietrich, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dietrich (St. Josef-Hospital Bochum):** Das ist oft schwierig. Ich selber habe meine Patienten aus der Pädiatrie übernommen, keinen selbst diagnostiziert. Ich weiß aber, dass die Patienten oft eine Odyssee hatten. Jahrelang hat es zum Teil gedauert, bis die Diagnose gestellt wurde, da wurden dann syndromale Krankheitsbilder diagnostiziert, es sind viele Untersuchungen gelaufen. Eigentlich ist es laborchemisch relativ klar. Wenn man nur TSH, ft4, ft3 abnimmt, hat man sofort einen Kandidaten, weil man so ein H1T3-Syndrom wie bei der MCT8-Defizienz eigentlich selten sieht. Aber oft werden die entsprechenden Untersuchungen nicht gemacht, oder man denkt nicht daran. Dann brauchen die Patienten zum Teil Jahre, bis die richtige Diagnostik gestellt wird. Es ist gerade bei den schweren Verlaufsformen ziemlich katastrophal, dass es so lange dauert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das heißt, Sie sagen damit, weil Frau Bickel gesagt hat, die waren zehn, es ist nicht ungewöhnlich, dass die Diagnose erst in diesem Alter

gestellt wird. Das ist keine Selektion, die da vorgenommen wurde, sondern etwas, was eigentlich in der Norm liegt.

**Herr Prof. Dr. Dietrich (St. Josef-Hospital Bochum):** Leider schon, ja.

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

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bilek von der FB Med, bitte.

**Herr Bilek:** Ich habe eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Sie haben im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme die Definition für die Schwerengrade klargestellt. Für uns ist weiterhin unklar, wie die genaue Definition der schweren UE aussieht und ob die SUE beispielsweise in die Auswertung eingegangen sind. Könnten Sie uns die Definition der schweren unerwünschten Ereignisse noch einmal erläutern, bitte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? Frau Corbinelli

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):** Ich würde gerne die Frage an Frau Georges weiterleiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie das.

**Frau Corbinelli (Rare Thyroid Therapeutics):**

Übersetzt die Frage für Frau Georges ins Englische.

**Frau Georges (Rare Thyroid Therapeutics):**

Antwortet auf Englisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bilek, aber im Protokoll haben Sie es doch gesehen? Passt das nicht zusammen?

**Herr Bilek:** Die Frage wäre: Beispielsweise gibt es unerwünschte Ereignisse, die höhere Schweregrade hätten, 4 oder 5 nach CTCAE-Grad. Sind diese in die schweren UE eingegangen? Es kann sein, dass die in der Abbildung der schweren UE unterfasst sind, wenn sie nicht eingehen. Wir möchten gerne wissen, ob die dort eingegangen sind oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schönermark, bitte.

**Herr Prof. Schönermark (Rare Thyroid Therapeutics):** Ja, nach meiner Kenntnis sind die eingegangen. Wir überprüfen das aber noch einmal und nehmen das in die Antwort auf, die wir Ihnen diese Woche schicken. Aber ich bin sehr sicher, dass Sie aufgenommen wurden.

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

**Herr Bilek:** Okay, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, die bekommen wir. – Weitere Fragen sehe ich keine mehr. Dann gebe ich, ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Francot, Ihnen noch einmal das Wort zur Zusammenfassung.

**Herr Francot (Rare Thyroid Therapeutics):** Vielen Dank, Herr Hecken. Ich werde das machen. – Nochmals vielen Dank für diesen Austausch zur Nutzenbewertung von Emcitate. Ich glaube, in dieser Anhörung haben wir die Wirksamkeit von Emcitate für die Behandlung von der Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienzpatienten zusammengefasst und erläutert. Wir sind für die Fragen sehr dankbar. Für MCT8-Defizienzpatienten gibt es mit Emcitate erstmals eine wirksame Behandlung der Thyreotoxikose, und mittlerweile werden in Deutschland ungefähr 20 Patienten mit Emcitate zur vollen Zufriedenheit von den verschreibenden Ärzten behandelt. – An dieser Stelle möchten wir uns für den Dialog und Ihre Aufmerksamkeit herzlich bedanken. Wie gesagt, die Fragen, die noch offen sind, werden wir bis Ende dieser Woche nachreichen. Vielen Dank für Ihre Zeit und Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Professor Dietrich, dass er uns fachlich als Experte zur Verfügung gestanden hat. Wir werden das diskutieren, was hier besprochen worden ist. Wie gesagt, die Bitte, bis Freitagmittag die noch ausstehenden Dinge nachzuliefern. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 15:39 Uhr