



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tiratricol (D-1191)**

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 Bussilliat

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 Anhörmontag, 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, gastrointestinaler 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 mildere Mutation haben, eher älter werden und die Kinder mit einer schwereren Mutation, die wirklich schwerstbehindert 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 einarmige 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 HIT3-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 Schweregrade 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 untererfasst 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 Emticate. Ich glaube, in dieser Anhörung haben wir die Wirksamkeit von Emticate 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 Emticate erstmals eine wirksame Behandlung der Thyreotoxikose, und mittlerweile werden in Deutschland ungefähr 20 Patienten mit Emticate 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