

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tiratricol (Emcitate[®])

Rare Thyroid Therapeutics International AB

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie TRIAC I einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Empfohlenes Schema zur Dosistitration bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr.....	27
Tabelle 1-14: Empfohlenes Schema zur Dosistitration bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg.....	27
Tabelle 1-15: Nebenwirkungen.....	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Serum-T3 Spiegel, Veränderung zur Baseline bis Monat 12 pro Patient.....	15
Abbildung 1-2: Symptome der MCT8-Defizienz (eigene Abbildung).	23

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body-Mass-Index
bpm	Schläge pro Minute (engl. Beats per minute)
DIO1	Typ-I-Deiodinase
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
fT4	Freies Trijodthyronin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LC	Flüssigchromatographie
Max	Maximum
MCT8	Monocarboxylat Transporter 8
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MS	Massenspektrometrie
N	Anzahl der Patienten im Analysesatz
n	Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
pH	Potential des Wasserstoffs
PPI	Proton Pump Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
rT3	Reverses Trijodthyronin
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGB	Sozialgesetzbuch
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SUE	Schwerwiegendes UE
T3	Thyroxin
T4	Trijodthyronin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Rare Thyroid Therapeutics International AB
Anschrift:	Klara Norra Kyrkogata 26, 2tr, 111 22 Stockholm, Schweden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Rare Thyroid Therapeutics International AB
Anschrift:	Klara Norra Kyrkogata 26, 2tr, 111 22 Stockholm, Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tiratricol
Handelsname:	Emcitate®
ATC-Code:	H03AA04 - Tiratricol
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	-
Pharmazentralnummer (PZN)	19646035
ICD-10-GM-Code	G31, E03.8
Alpha-ID	I130684, E03.8 59 Allan-Herndon-Dudley-Syndrom

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	12.02.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	Nicht zutreffend ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. c: Emcitate ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gilt der medizinische Zusatznutzen von Tiratricol nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen somit nicht erbracht werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gilt der medizinische Zusatznutzen von Tiratricol nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen somit nicht erbracht werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

Die Ergebnisse der Studie TRIAC I zur Ableitung des Zusatznutzens von Tiratricol sind in Tabelle 1-7 tabellarisch zusammengefasst und werden im Folgenden beschrieben.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie TRIAC I einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Scha dens
Mortalität		
Todesfälle		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.	
Morbidität		
Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum		
Veränderung der T3- Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 323,44 (100,83) ng/dl 4,97 (1,55) nmol/l Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 118,26 (44,63) ng/dl 1,82 (0,69) nmol/l	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -205,18 (101,62) ng/dl 95 %-KI = -235,71; -174,65 p-Wert^a = <0,0001 -3,15 (1,56) nmol/l 95 %-KI = -3,62; -2,68 p-Wert^a = <0,0001	
Herzfrequenz und Bluthochdruck		
Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline.	Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 107,11 (8,36) mmHg Monat 12 (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 103,03 (10,36) mmHg Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): -4,09 (11,62) mmHg 95 %-KI = -8,08; -0,10 p-Wert^a = 0,0451	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 63,66 (8,90) mmHg Monat 12 (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 62,94 (9,77) mmHg Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): -0,71 (11,68) mmHg 95 %-KI = -4,73; 3,30 p-Wert ^a = 0,7198	
Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): 112,44 (23,13) bpm Monat 12 (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): 103,50 (16,99) bpm Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): -8,94 (19,07) 95 %-KI = -15,59; -2,29 p-Wert^a = 0,0100	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Körperliche Entwicklung		
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten (Z-Score ^b)	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -2,85 (1,90) Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -2,63 (1,74) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 0,22 (0,77) 95 %-KI = -0,01; 0,45 p-Wert ^a = 0,0580	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score ^c)	Baseline (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,46 (1,79) Monat 12 (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,96 (1,70) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,51 (0,76) 95 %-KI = 0,25; 0,76 p-Wert^a = 0,0003	
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score ^b)	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -1,96 (1,58) Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -1,98 (1,47) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 0,02 (0,53) 95 %-KI = -0,18; 0,14 p-Wert ^a = 0,8127	
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score ^c)	Baseline (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,29 (1,16) Monat 12 (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,59 (1,26) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,29 (0,62) 95 %-KI = 0,08; 0,50 p-Wert^a = 0,0078	
Veränderung des BMI ^d im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score ^b)	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -2,35 (2,55) Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -2,09 (2,51) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 0,25 (1,41) 95 %-KI = -0,17; 0,68 p-Wert ^a = 0,2348	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Scha dens
Sicherheit		
Inzidenz von UE und SUE		
Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad	N=46 Unerwünschte Ereignisse (UE): 43 (93,5 %) Nicht schwere UE: 41 (89,1 %) Schwere UE: 12 (26,1 %)	Kein größerer Schaden
Auftreten von SUE	Schwerwiegende UE (SUE): 18 (39,1 %) SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation: 0 (0,0 %)	
Auftreten von UE, die zum Tod führen	UE, die zum Tod führten: 1 (2,2 %)	
Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen	SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: 1 (2,2 %)	
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Analysesatz. a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test. b: Z-Scores wie aus dem TNO Groeicalculator übernommen. c: Der MCT8 Z-Score ist ein altersbereinigter Z-Score im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz. Für Patienten, die älter als 18 Jahre sind, wurden keine Z-Scores abgeleitet. d: Der BMI-Z-Score basiert auf dem Geburtsdatum des Patienten, dem Datum der Untersuchung, der Ethnie, der Körpergröße und dem Körpergewicht. BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlenden Daten; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; T3: Trijodthyronin		

Morbidität**Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum**

MCT8 ist ein ubiquitär exprimierter Schilddrüsenhormontransporter, der die intrazelluläre Bioverfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen durch die Plasmamembran vor allem in der Schilddrüse, der Leber, den Nieren und im Gehirn steuert. Die MCT8-Defizienz ist primär durch eine Störung der Homöostase der Schilddrüsenhormone gekennzeichnet und manifestiert sich in einem niedrigen zerebralen T3-Spiegel und einem erhöhten peripheren T3-Spiegel im Serum.

In der Studie TRIAC I wurde die Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline als primärer Endpunkt mit Hilfe von standardisierten, validierten Labortests gemessen. Bei gesunden erwachsenen Menschen liegt die totale T3-Konzentration bei 52-205 ng/dl bzw. 0,8-3,16 nmol/l. Bei MCT8-Patienten ist diese typischerweise stark erhöht: Zur Baseline betrug die T3-Konzentration im Serum im Mittel 323,44 ng/dl (SD = 100,83) / 4,97 nmol/l (SD = 1,55).

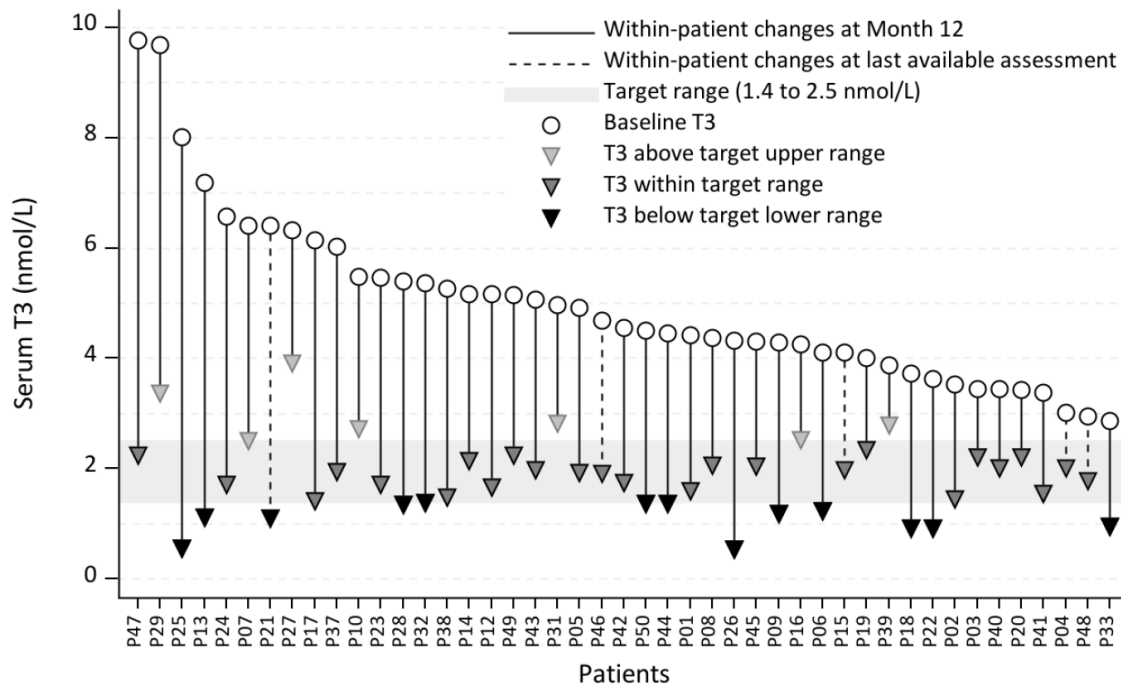


Abbildung 1-1: Serum-T3 Spiegel, Veränderung zur Baseline bis Monat 12 pro Patient

Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol normalisierte sich die T3-Konzentration im Serum im Mittel auf 118,26 ng/dl (SD = 44,63)/ 1,82 nmol/l (SD = 0,69). Die Veränderung der T3-Konzentration im Serum relativ zur Baseline lag bei -205,18 ng/dl (SD = 101,62)/ -3,15 nmol/l (SD = 1,56). Der p-Wert für die Veränderung der T3-Konzentration im Serum relativ zur Baseline betrug $< 0,0001$ und war damit statistisch signifikant. Es zeigt sich, dass sich der Serum T3 Spiegel bei 43 von 45 Patienten (96 %) zu einem gewissen Zeitpunkt im Zielbereich von durchschnittlich 1,8 nmol/l befand. Im Monat 12 bzw. bei der letzten verfügbaren Auswertung lagen 38 von 45 Patienten (84 %) mit ihrem T3-Serumspiegel innerhalb oder unterhalb des Zielbereichs (siehe Abbildung 1-1).

Von einer spontanen Normalisierung der T3-Konzentration ohne spezifische Behandlung ist nicht auszugehen. Tiratricol normalisiert die T3-Konzentration im Serum von Betroffenen statistisch signifikant. Dadurch können die direkten Symptome der Thyreotoxikose adressiert werden. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

Die Thyreotoxikose entsteht primär durch eine Erhöhung der Serumspiegel des zirkulierenden, bioaktiven Schilddrüsenhormons T3. Jedoch sind auch weitere Schilddrüsenhormone beeinflusst und agieren in einem dynamischen Netzwerk. Unter physiologischen Bedingungen misst der Hypothalamus die T3 und T4-Konzentration im Hirn und regt je nach vorliegenden T3 und T4-Titern die Hypophyse an, TSH auszuschütten. Das ausgeschüttete TSH regt wiederum die T4 und T3-Produktion in der Schilddrüse an. Im peripheren Gewebe wird dann

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

T4 in T3 umgewandelt, was die Gesamtkonzentration von T3 in der Peripherie erhöhen kann. In der MCT8-Defizienz kann diese Umwandlung zusätzlich zum erhöhten T3-Spiegel beitragen und somit die Thyreotoxikose verstärken. Des Weiteren wird vermutet, dass aufgrund einer unzureichenden MCT8-vermittelten Schilddrüsenhormonausscheidung T4 in den Nieren gefangen wird, was zu einer Hochregulierung der Typ-I-Deiodinase (DIO1) führt. Im Anschluss an diese erhöhte Expression von DIO1 wird T4 durch die Diodinase1 schnell in T3 umgewandelt und durch andere Transporter in den Blutkreislauf freigesetzt, was ebenso zu einer erhöhten T3-Konzentration im Serum beiträgt. Durch das Fehlen von T3 im zentralen Nervensystem wird durch den Hypothalamus keine adäquate Reduktion der TSH-Produktion in der Hypophyse eingeleitet, was zu einer gleichbleibenden Stimulation der Schilddrüse, trotz erhöhter T3 Werte in der Peripherie führt. In der Schilddrüse werden somit weiterhin T4 und T3 produziert, was durch die obenstehenden Effekte, zu einem noch stärkeren Anstieg von T3 im peripheren Gewebe führt. Ein zusätzlicher Marker für die periphere Thyreotoxikose ist das Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), das durch die Leber als Reaktion auf die erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentration gebildet wird. Da SHBG als Marker für die periphere Thyreotoxikose fungieren kann, ist es für die MCT8-Defizienz, welche neben der Entwicklungsstörung durch eine periphere Thyreotoxikose geprägt ist, patientenrelevant. Zusätzlich stellt der reverse T3-Titer ein Maß für die Verstoffwechslung und Menge von T4 in der Peripherie dar. Über die Konzentration von reversen T3 kann somit auch der Therapieerfolg, die Senkung der Schilddrüsenhormonkonzentration ermittelt und kontrolliert werden.

In der Studie TRIAC I zeigt sich nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol bei den Patienten mit MCT8-Defizienz eine statistisch signifikante Reduktion der TSH-Konzentration im Serum. Die Senkung des TSH-Spiegels auf normale Werte ist ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit der Tiratricol-Behandlung und deutet auf eine Verbesserung der Schilddrüsenhormon-Regulation im Körper hin. Dies ist besonders wichtig, da, wie oben beschrieben, bei Patienten mit MCT8-Defizienz die normale Rückkopplungsschleife zwischen Schilddrüsenhormonen und TSH gestört ist. Zu den endokrinen Anomalien bei Patienten mit MCT8-Mangel gehört zudem ein niedriger T4-Serumspiegel. Da Tiratricol die TSH-Produktion in der Hypophyse supprimiert, resultiert dies in einer Verringerung der TSH-Stimulation der Schilddrüse und führt zu einer weiteren verminderten T4-Produktion und somit zu niedrigeren freien und totalen T4-Spiegeln im Serum. Obwohl Tiratricol zu einer weiteren Senkung des freien T4-Spiegels im Serum führt, scheinen die thyreomimetischen Effekte von Tiratricol in den peripheren Organen diesbezüglich kompensatorisch zu wirken. Während der gesamten Studie wurde aktiv auf klinische und biochemische Anzeichen einer Hypothyreose bei den Patienten geachtet, was sich zu keinem Zeitpunkt bestätigte. Die Senkung des reversen T3 durch Tiratricol bei MCT8-Defizienz ist ebenfalls Teil der umfassenden Normalisierung des Schilddrüsenhormonstoffwechsels, die durch diese Behandlung erreicht wird. Da rT3 hauptsächlich durch Dejodierung von T4 entsteht, führt weniger verfügbares T4 zu einer geringeren rT3-Produktion. Tiratricol normalisiert den T3-Spiegel im Serum, was die Konversion von T4 zu rT3 weiter reduzieren kann, da weniger T4 für diese Umwandlung zur Verfügung steht. Zusammen mit der Normalisierung von T3 und TSH sowie den beobachteten klinischen Verbesserungen unterstützt dies den Einsatz von Tiratricol als vielversprechende

Therapieoption für Patienten mit MCT8-Defizienz. Zudem ist die Senkung des SHBG-Spiegels ebenfalls ein Indikator für die systemische Wirksamkeit der Tiratricol-Behandlung und deutet daher auf eine Verbesserung der gesamten Schilddrüsenhormon-Regulation im Körper hin. Es zeigt, dass Tiratricol erfolgreich die periphere Thyreotoxikose adressiert.

Herzfrequenz und Bluthochdruck

MCT8-Patienten leiden an einer chronischen peripheren Thyreotoxikose, die u. a. zu einer erhöhten Herzfrequenz und einem erhöhten Blutdruck führt. Mehr als 75 % der MCT8-Patienten haben vorzeitige Vorhofkontraktionen und Herzrhythmusstörungen. Zudem leiden mehr als 30 % der MCT8-Patienten an einer Ruhetachykardie. Dies äußert sich durch Symptome wie Schwindel, Bewusstlosigkeit und Schmerzen in der Brust. Bereits eine subklinische Thyreotoxikose kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG führen und damit die Funktion des Herzens beeinträchtigen. Durch chronische Tachykardie und Herzrhythmusstörungen wird das Herz anhaltend belastet, was zu einem plötzlichen Herztod, eine der möglichen Todesursachen der MCT8-Defizienz führen kann. Die Linderung der beschriebenen kardialen Symptomatik hat somit für den Patienten einen zentralen und überlebenswichtigen Stellenwert in einer Therapie.

Die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck wurden im Rahmen der Kontrollbesuche in der Studie TRIAC I in der Abteilung für Kardiologie vom Prüfarzt gemessen und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Zur Baseline lag der systolische Blutdruck bei 35 Patienten bei durchschnittlich 107,11 mmHg (SD = 8,36). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol wurde im Mittel ein systolischer Blutdruck von 103,03 mmHg (SD = 10,36) gemessen. Der Mittelwert der Veränderung des systolischen Blutdrucks relativ zur Baseline lag bei -4,09 mmHg (SD = 11,62), mit einem p-Wert von 0,0451. Demnach reduzierte die Behandlung mit Tiratricol den systolischen Blutdruck von MCT8-Patienten statistisch signifikant.

Der diastolische Blutdruck lag zur Baseline bei 35 Patienten, die mit Tiratricol behandelt wurden bei 63,66 mmHg (SD = 8,90). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol reduzierte sich der mittlere diastolische Blutdruck auf 62,94 mmHg (SD = 9,77). Der Mittelwert für die Veränderung relativ zur Baseline lag bei -0,71 mmHg (SD = 11,68), mit einem p-Wert von 0,7198. Insgesamt war demnach die Reduktion des diastolischen Blutdrucks unter Behandlung mit Tiratricol statistisch nicht signifikant.

Die Herzfrequenz lag im Durchschnitt zur Baseline bei 34 Patienten bei 112,44 bpm (SD = 23,13). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol verringerte sich die durchschnittliche Herzfrequenz auf 103,50 bpm (SD = 16,99). Die Veränderung der Herzfrequenz relativ zur Baseline betrug im Durchschnitt -8,94 bpm (SD = 19,07). Der p-Wert betrug 0,0100. Die Behandlung mit Tiratricol reduzierte demnach die Herzfrequenz statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MCT8-Patienten leiden typischerweise an einer erhöhten Herzfrequenz und erhöhten Blutdruck als Zeichen der peripheren Thyreotoxikose. Tiratricol führt zu einer statistisch signifikanten Senkung und Normalisierung der erhöhten Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit MCT8-Defizienz. Die Senkung der Herzfrequenz trägt zu einer Verbesserung der gesamten kardiovaskulären Funktion bei. Eine normalisierte Herzleistung kann die Herzarbeit reduzieren und wahrscheinlich das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen verringern. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

Körperliche Entwicklung

Aufgrund der peripheren chronischen Thyreotoxikose leiden die Patienten unter anderem an einem starken Hypermetabolismus. Dies hat verschiedene, schwerwiegende Folgen für die körperliche Entwicklung, etwa starkes und sich mit der Zeit verschlechterndes Untergewicht, Ernährungsprobleme, Muskelschwund und eine geringe Körpergröße

Der Behandlungseffekt von Tiratricol wurde mittels Erhebung der Körpergröße und Körpergewicht sowie Body-Mass-Index (BMI) in der Studie TRIAC I anhand von altersspezifischen Z-Scores sowie die Körpergröße und das Körpergewicht im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Scores) bestimmt.

Zur Baseline betrug der Z-Score des Körpergewichts im Mittel -2,85 (SD = 1,90). Nach 12 Monaten Behandlung lag der Mittelwert bei -2,63 (SD = 1,74). Der Mittelwert für diese Veränderung des Körpergewichts Z-Scores relativ zur Baseline lag bei 0,22 (SD = 0,77). Der p-Wert betrug 0,0580. Unter Behandlung mit Tiratricol erhöhte sich das Körpergewicht von MCT8-Patienten. Der Gewichtsverlauf und die Schnelle der Zunahme ist patientenindividuell und weicht dabei stark von der Norm ab, was den Vergleich zu altersspezifischen Normwerten erschwert. Daher wurde die Veränderung des Körpergewichts auch zu unbehandelten MCT8-Patienten verglichen. Zur Baseline betrug der Mittelwert des MCT8 Z-Scores bei 36 Patienten 0,46 (SD = 1,79). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol lag der MCT8 Z-Score im Mittel bei 0,96 (SD = 1,70). Die Veränderung des Körpergewichts MCT8 Z-Scores im Verhältnis zum Alter relativ zur Baseline betrug 0,51 (SD = 0,76). Mit einem p-Wert von 0,0003 führt die Behandlung mit Tiratricol zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten Patienten.

Die Körpergröße wurde ebenfalls von 45 Patienten anhand des altersspezifischen Z-Scores zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol gemessen. Der Z-Score der Körpergröße betrug zur Baseline im Mittel -1,96 (SD = 1,58). Nach 12 Monaten unter Behandlung mit Tiratricol lag der Mittelwert des Körpergröße Z-Scores bei -1,98 (SD = 1,47). Es wurde im Mittel eine relative Veränderung der Körpergröße Z-Scores im Vergleich zur Baseline von -0,02 (SD = 0,53) dokumentiert. Der p-Wert lag bei 0,8127. Demnach änderte sich die Körpergröße von MCT8-Patienten unter Behandlung mit Tiratricol im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten nicht.

Da das Längenwachstum von MCT8-Patienten im Verlauf des Lebens durch verschiedene Faktoren, wie Skoliose und Kontrakturen erschwert ist, kann der Vergleich zu altersspezifischen Normwerten nicht aussagekräftig sein. Daher wurde neben dem Vergleich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu altersspezifischen Normwerten auch ein Vergleich zu unbehandelten MCT8-Patienten gewählt. Zur Baseline betrug der Mittelwert des Körpergröße MCT8 Z-Scores bei 36 Patienten 0,29 (SD = 1,16). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol änderte sich der Mittelwert des Körpergröße MCT8 Z-Scores auf 0,59 (SD = 1,26). Die Veränderung des MCT8 Z-Scores relativ zur Baseline betrug im Mittel 0,29 (SD = 0,62). Der p-Wert lag bei 0,0078 und war damit statistisch signifikant. Demnach hat die Behandlung mit Tiratricol einen Einfluss auf die Körpergröße und behandelte Patienten wuchsen schneller als unbehandelte MCT8-Defizienz Patienten.

Zusammenfassend deutet eine Normalisierung der körperlichen Entwicklung auf eine Verbesserung des allgemeinen Ernährungszustands hin. Patienten mit MCT8-Defizienz leiden oft unter Untergewicht und einer geringen Körpergröße aufgrund der peripheren Thyreotoxikose. Insbesondere im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Patienten erreicht die Behandlung mit Tiratricol eine Erhöhung des Körpergewichts und ein verbessertes Längenwachstum. Dies zeigt, dass Tiratricol erfolgreich den Hypermetabolismus adressiert, der durch die hohen T3-Spiegel verursacht wird. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

Sicherheit

Inzidenz von UE und SUE

In der klinischen Entwicklung von Tiratricol wurde ein überzeugendes Sicherheitsprofil nachgewiesen. Insgesamt traten bei 43 Patienten (93,5 %) UE auf. Aufgeschlüsselt nach Schweregraden wurde bei 41 Patienten (89,1 %) nicht-schwere UE festgestellt. Bei 12 Patienten (26,1 %) wurden UE als schwer eingestuft.

Schwerwiegende UE (SUE) erlebten 18 Patienten (39,1 %) unter der Behandlung mit Tiratricol, keines wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation eingestuft.

Ein Patient (2,2 %) erlitt SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Dies wurde der SOC „Endokrine Erkrankungen“ zugeordnet. Es handelte sich dabei um eine autoimmune Erkrankung der Schilddrüse, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

Zudem erlitt ein Patient (2,2 %) UE, die zum Tod führten. Dabei handelte es sich um einen 12-jährigen Jungen, bei dem neben einem MCT8-Mangel auch Skoliose, Krampfanfälle und eine gastroösophageale Refluxerkrankung festgestellt wurden. Nach anamnetisch zweitägigem Durchfall und Erbrechen wurde er mit Atemnot im Bett aufgefunden und war nicht ansprechbar. Bei der Einlieferung ins Krankenhaus wurde bei ihm ein kurzer, sich selbst beendender generalisierter tonisch-klonischer Anfall festgestellt. Nach seiner Einlieferung verschlechterte sich sein Zustand. Der Tod trat nach vier Tagen aufgrund von Multiorganversagen ein, welcher auf systemischen Entzündungsreaktionssyndroms (SIRS)/septischen Schocks zurückzuführen war und als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation eingestuft wurde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die MCT8-Defizienz ist eine ultra-seltene Erkrankung, für die ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine effektive Therapie besteht. Derzeit gibt es keine spezifisch für die Thyreotoxikose in MCT8-Defizienz zugelassene und wirksame Behandlungsoption. Der deterministische Krankheitsverlauf von MCT8-Defizienz ist entsprechend derzeit nicht wesentlich zu verlangsamen oder aufzuhalten.

Tiratricol (Emcitate[®]) wird angewendet für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8)(Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt und erhielt am 12. Februar 2025 die EU-Zulassung. Zudem erhielt Emcitate[®] am 08. Januar 2018 den Status als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Designation). Als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gilt der medizinische Zusatznutzen von Tiratricol nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

müssen somit nicht erbracht werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

Aufgrund der Seltenheit der MCT8-Defizienz und der damit einhergehenden stark limitierten Patientenzahl, wurde die Studie TRIAC I zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tiratricol als einarmige, offene, multizentrische Phase IIb Studie durchgeführt.

Die Thyreotoxikose ist zentrales und sehr belastendes klinisches Merkmal der MCT8-Defizienz und wird durch erhöhte T3-Spiegel ausgelöst. Nach 12 Wochen Behandlung mit Tiratricol in der TRIAC I Studie normalisierte sich die T3-Konzentration im Serum statistisch signifikant. Durch eine Normalisierung dieser T3-Konzentration, können die durch die Thyreotoxikose verursachten klinischen Symptome erfolgreich adressiert werden. Dies zeigt sich bereits in der Reduktion der charakteristischen erhöhten Herzfrequenz und des erhöhten Blutdrucks. Tiratricol führt hier ebenfalls nach 12 Wochen zu einer statistisch signifikanten Reduktion bei Patienten mit MCT8-Defizienz. Die Senkung der Herzfrequenz trägt zu einer Verbesserung der gesamten kardiovaskulären Funktion bei. Eine normalisierte Herzleistung kann die Herzarbeit reduzieren und wahrscheinlich das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen verringern. Ebenso zeigt Tiratricol einen positiven Einfluss auf die körperliche Entwicklung der Patienten, in dem es den ebenfalls durch erhöhten T3-Spiegel verursachten Hypermetabolismus adressiert. Neben der Wirksamkeit von Tiratricol ist das überzeugende Sicherheitsprofil von Tiratricol zu betonen. Keines der aufgetretenen SUE oder UE, die zum Studienabbruch oder Tod führten, wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen.

Der Markteintritt von Tiratricol gibt Patienten mit MCT8-Defizienz erstmals die Möglichkeit, ihre schwerwiegende und seltene Erkrankung neben einer rein symptomatischen Therapie nun effektiv, sicher und kausal behandeln zu lassen. Vor dem Hintergrund der oben genannten Datenlage, der Seltenheit und Schwere der Erkrankung sowie dem hohen therapeutischen Bedarf sieht Egetis für die Gesamtpopulation einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß dem in der Produktinformation angegebenen Anwendungsgebiet ist Tiratricol (Emcitate®) für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8)(Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt indiziert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf

Es existiert keine effektive, sichere und spezifisch zugelassene Therapie für Patienten mit MCT8-Defizienz. Betroffenen bleibt daher derzeit lediglich eine rein supportive Therapie ihrer Symptome. Für diese ultra-seltene Erkrankung besteht ein hoher und dringender Bedarf an einer effektiven und kausal wirksamen Therapie zur Wiederherstellung einer adäquaten Schilddrüsenhomöostase, zur Linderung des thyreotoxischen Symptombilds und zur Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität der Patienten. Diese Therapie muss aufgrund der Irreversibilität der meisten Symptome, wie irreversible Organschädigungen möglichst früh eingesetzt werden, um die periphere chronische Thyreotoxikose während des gesamten Lebens durch Normalisierung des T3-Spiegels effektiv und nachhaltig zu verbessern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Das Anwendungsgebiet von Emcitate® lautet: „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.“ Es ist das erste effektive und indikationsspezifisch zugelassene Medikament, welches die Thyreotoxikose als wesentlichen Bestandteil der MCT8-Defizienz durch seinen kausalen Wirkmechanismus

therapiert. In der europäischen Leitlinie wird Tiratricol bereits ohne bestehende Zulassung als Erstlinien- und Langzeittherapie empfohlen.

Sicherheit und Wirksamkeit

Der Krankheitsverlauf von MCT8-Defizienz Patienten ist derzeit nicht effektiv zu verhindern und daher deterministisch vorhersagbar. Die Linderung der auftretenden und im Verlauf immer stärker belastenden Symptome durch die Thyreotoxikose ist daher ein bedeutsames Therapieziel.

Tiratricol zeigte in den klinischen Studien einen positiven Behandlungseffekt auf diverse Symptome der chronischen Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz Patienten. Hier zeigen sich u.a. eine Zunahme des Körpergewichts und eine starke Verbesserung der kardiovaskulären Symptomatik. Tiratricol zeigte ein überzeugendes Sicherheitsprofil und eine hohe Verträglichkeit.

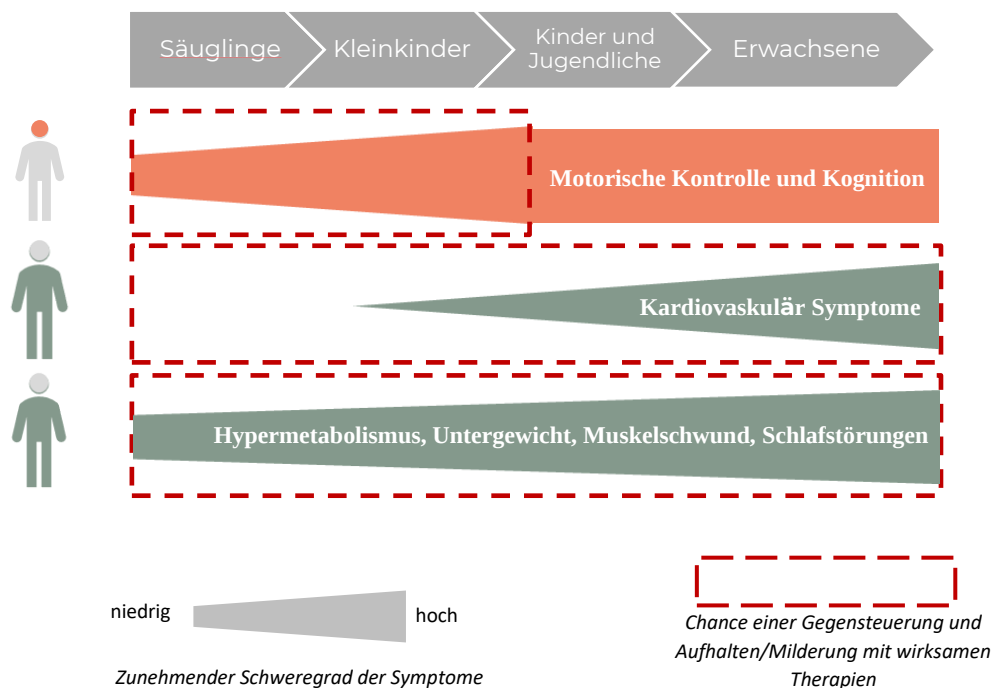


Abbildung 1-2: Symptome der MCT8-Defizienz (eigene Abbildung).

Der Markteintritt von Tiratricol gibt Patienten mit MCT8-Defizienz erstmals die Möglichkeit, ihre schwerwiegende seltene Erkrankung neben einer rein symptomatischen Therapie nun effektiv, sicher und kausal behandeln zu lassen. Vor dem Hintergrund der Komplexität des Krankheitsbilds und der Irreversibilität der meisten Symptome ist eine frühe Initiierung der Therapie besonders bedeutsam.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	71 (37-106)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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.	Patienten mit MCT8-Defizienz	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	71 (37-106)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	Min.: 44.216,13 € Max.: 530.593,57 € Mittelwert: 221.080,65 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend ^b				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Tiratricol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation des Arzneimittels Emcitate (Stand: 11. März 2025) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit seltenen genetischen Erkrankungen wie MCT8-Mangel haben.

Dosierung

Die Dosierung von Emcitate sollte bei jedem Patienten auf der Grundlage der Schilddrüsenhormonspiegel titriert werden.

Die Dosis sollte während einer Titrationsphase schrittweise etwa alle zwei Wochen erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Generell wird empfohlen, die Dosis so lange zu titrieren, bis der T3-Wert im Serum unter dem Mittelwert des Normalbereichs für das jeweilige Alter liegt. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung (Verbesserung klinischer Parameter) weiter angepasst werden.

Die Notwendigkeit weiterer Dosisanpassungen sollte in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis regelmäßig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die TSH- und fT4-Werte können zusätzliche Informationen liefern, um die individuelle Dosierung einzustellen.

Dosistitration und Dosisanpassung

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr beträgt 350 Mikrogramm täglich. Ein empfohlenes Schema zur Dosistitration ist in Tabelle 1-13 dargestellt. Die tägliche Dosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 350 Mikrogramm erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Generell wird empfohlen, die Dosis so lange zu titrieren, bis der T3-Wert im Serum unter dem Mittelwert des Normalbereichs für das jeweilige Alter liegt. Wenn der Patient sich dem angestrebten T3-Wert im Serum nähert, kann die Dosis in kleineren Schritten (Halbtabletten) gesteigert werden. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung in Bezug auf die klinischen Merkmale des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MCT8-Mangels weiter angepasst werden. Die Gesamttagesdosis sollte in 1 bis 3 Dosen über den ganzen Tag verteilt (z. B. morgens, mittags, abends) verabreicht werden.

Tabelle 1-13: Empfohlenes Schema zur Dosistitration bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr

Titration	Gesamttagesdosis (Mikrogramm)	Anzahl der Tabletten/Tag
Anfangsdosis	350	1
Woche 2	700	2
Woche 4	1 050	3
Woche 6	1 400	4
Woche 8	1 750	5
Woche 10	2 100	6
Die Dosistitration sollte in Schritten von 350 Mikrogramm fortgesetzt werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Es wird nicht empfohlen, eine Tagesdosis von 80 Mikrogramm/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 40 kg, 60 Mikrogramm/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 40 und 60 kg und 50 Mikrogramm/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg zu überschreiten.		

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder mit einem Körpergewicht unter 10 kg

Dosistitration und Dosisanpassung

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg beträgt 175 Mikrogramm (eine halbe Tablette) täglich.

Ein empfohlenes Schema zur Dosistitration ist in Tabelle 1-14 dargestellt. Die tägliche Dosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 175 Mikrogramm erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Generell wird empfohlen, die Dosis so lange zu titrieren, bis der T3-Wert im Serum unter dem Mittelwert des Normalbereichs für das jeweilige Alter liegt. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung in Bezug auf die klinischen Merkmale des MCT8-Mangels weiter angepasst werden. Die Gesamttagesdosis sollte in 1 bis 3 Dosen über den ganzen Tag verteilt (z. B. morgens, mittags, abends) verabreicht werden.

Tabelle 1-14: Empfohlenes Schema zur Dosistitration bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg

Titration	Gesamttagesdosis (Mikrogramm)	Anzahl der Tabletten/Tag
Anfangsdosis	175	0,5
Woche 2	350	1
Woche 4	525	1,5

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Titration	Gesamttagesdosis (Mikrogramm)	Anzahl der Tabletten/Tag
Woche 6	700	2
Woche 8	875	2,5
Woche 10	1 050	3
Die Dosistitration sollte in Schritten von 175 Mikrogramm fortgesetzt werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Es wird nicht empfohlen, eine tägliche Dosis von 100 Mikrogramm/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg zu überschreiten.		

Erhaltungsdosis

Die Dosis von Emcitate wird auf individueller Basis titriert, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Generell wird empfohlen, die Dosis so lange zu titrieren, bis der T3-Wert im Serum unter dem Mittelwert des Normalbereichs für das jeweilige Alter liegt. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung in Bezug auf die klinischen Merkmale des MCT8-Mangels weiter angepasst werden. Die Notwendigkeit weiterer Dosisanpassungen sollte in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis regelmäßig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte oder verspätete Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde und bis zur nächsten geplanten Dosis mehr als 4 Stunden liegen, sollte sie so bald wie möglich eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wurde und die nächste Dosis innerhalb von 4 Stunden vorgesehen ist, sollte auf die Dosis verzichtet und die nächste Dosis entsprechend dem Dosierungsschema eingenommen werden.

Laboruntersuchungen (T3-Messungen)

Es wird empfohlen, die T3-Werte jedes Patienten mittels einer Flüssigchromatografie mit Tandem Massenspektrometrie (LC/MS/MS) zu messen. Bei Immunoassays kreuzreagiert Tiratricol mit T3, was zu unzuverlässigen Testergebnissen führen kann. Bei der Einleitung, Titration und Anpassung der Dosis von Tiratricol unter Anwendung der Immunoassay-Methode sollte fachkundiger Rat zur Interpretation des Testergebnisses eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hypermetabolische Anzeichen und Symptome

Wenn hypermetabolische Anzeichen und Symptome (wie Hyperhidrose, Reizbarkeit, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Alpträume, Hyperthermie, Tachykardie, vorübergehende Erhöhungen des systolischen Blutdrucks (SBP) oder Durchfall) entweder zum ersten Mal auftreten oder sich verschlechtern und nicht innerhalb von 2 Wochen abklingen, sollte die Dosis entsprechend den Schritten des Schemas zur Dosistitration reduziert werden, bis die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind (siehe Tabelle 1-13 oder Tabelle 1-14). Nach Abklingen der hypermetabolischen Anzeichen und Symptome kann die Dosistitration, sofern klinisch angemessen, wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Bei diesen Patienten werden eine sorgfältige Dosistitration und eine regelmäßige Überwachung des T3-Werts im Serum empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Bei diesen Patienten werden eine sorgfältige Dosistitration und eine regelmäßige Überwachung des T3-Werts im Serum empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen oder zur Verabreichung über eine Ernährungssonde.

Zum Einnehmen

Emcitate Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind dazu bestimmt, vor dem Hinunterschlucken in Wasser aufgelöst zu werden.

Die Suspension sollte in einem dafür vorgesehenen kleinen Glas hergestellt werden, indem die Tablette(n) (maximal 4 Tabletten bei jeder Dosierung) unter Rühren mit einem Teelöffel über einen Zeitraum von 1 Minute in 30 ml Trinkwasser aufgelöst wird bzw. werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Suspension sollte milchig-weiß sein. Die Suspension sollte dann mit einer 40-ml-Applikationsspritze aus dem Glas aufgezogen und dem Patienten unverzüglich mit der Spritze oral verabreicht werden. Der Kolben sollte langsam und sanft heruntergedrückt werden, um die Suspension vorsichtig in die Wangeninnenseite des Patienten zu spritzen.

Weitere 10 ml Trinkwasser sollten dem Glas zugegeben und etwa 5 Sekunden lang mit einem Teelöffel gerührt werden, um sicherzustellen, dass das verbleibende Arzneimittel aufgelöst ist. Diese Suspension sollte mit derselben Spritze aus dem Glas aufgezogen und dem Patienten unverzüglich verabreicht werden.

Über eine Ernährungssonde

Emcitate kann über eine Ernährungssonde verabreicht werden.

Die Zubereitung der Suspension sollte wie oben im Abschnitt zur Einnahme beschrieben erfolgen.

Es muss sichergestellt werden, dass die Ernährungssonde vor der Verabreichung nicht verstopft ist, und es müssen die Anweisungen für die ausgewählte Ernährungssonde bezüglich Spülen, Verabreichung und Spülverfahren befolgt werden.

Der Inhalt der Spritze ist unverzüglich über die Ernährungssonde (30 ml + 10 ml für alle Altersgruppen) zu verabreichen.

Für weitere Informationen zur Gabe über die Ernährungssonde und zur Stabilität der Suspension siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) aus anderen Gründen als MCT8-Mangel (z. B. Morbus Basedow).

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypermetabolische Anzeichen und Symptome

Zu Beginn der Behandlung mit Emcitate und/oder während der Dosistitration können hypermetabolische Anzeichen und Symptome wie Hyperhidrose, Reizbarkeit, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Alpträume, Hyperthermie, Tachykardie, vorübergehende Erhöhungen des systolischen Blutdrucks (SBP) oder Durchfall neu auftreten oder sich verschlechtern (siehe Abschnitt 4.8). Diese Anzeichen und Symptome sind in der Regel vorübergehend und klingen spontan innerhalb weniger Tage ab. Wenn die hypermetabolischen Anzeichen und Symptome innerhalb von 2 Wochen nicht abklingen, sollte die Dosis entsprechend den Schritten im Schema zur Dosistitration reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach Abklingen der hypermetabolischen Anzeichen und Symptome kann die Dosistitration, sofern klinisch angemessen, wieder aufgenommen werden.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit Herzerkrankungen ist bei der Dosistitration Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Hypermetabolismus bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Bei Immunoassays kreuzreagiert Tiratricol mit T3, was zu unzuverlässigen Testergebnissen führen kann. Es wird empfohlen, die T3-Werte jedes Patienten mittels einer Flüssigchromatografie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) zu messen. Bei der Anwendung einer Immunoassay Methode ist Vorsicht geboten. Bei der Bestimmung oder Anpassung der Dosis von Tiratricol sind spezifische Leitlinien für die Interpretation von T3-Testergebnissen zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emcitate bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht. Bei diesen Patienten ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emcitate bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei diesen Patienten ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Missbräuchliche Anwendung zur Gewichtsreduzierung

Tiratricol sollte nicht zur Gewichtsreduzierung eingenommen werden. Es kann schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen, insbesondere in Kombination mit Orlistat (siehe Abschnitt 4.5 unter „Orlistat“).

Lactose

Emcitate Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tiratricol

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien durchgeführt, in denen die Wirkung anderer Arzneimittel auf Tiratricol untersucht wurde. Die im Folgenden beschriebenen potenziellen Wechselwirkungen basieren auf der In-vitro-Charakterisierung von Tiratricol und auf bekannten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen von Thyromimetika mit anderen Arzneimitteln und wurden nicht speziell mit Tiratricol untersucht.

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Arzneimittel, die die Resorption von Tiratricol beeinflussen können

Antazida, Aktivkohle, Calcium, kationische Harze (z. B. Cholestyramin), Eisen, Sucralfat und andere gastrointestinale Wirkstoffe können die gastrointestinale Resorption von Tiratricol beeinträchtigen. Diese Wirkstoffe sollten vor oder nach Tiratricol verabreicht werden (nach Möglichkeit mehr als 2 Stunden vor oder nach Tiratricol). Im Falle von Cholestyramin sollte Tiratricol 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Verabreichung des Harzes eingenommen werden. Um die gewünschte Wirkung zu erzielen, kann eine Anpassung der Tiratricol-Dosis erforderlich sein.

Protonenpumpenhemmer (Proton Pump Inhibitors, PPIs)

Die gleichzeitige Anwendung mit PPIs kann aufgrund eines durch PPIs wie Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Lansoprazol verursachten Anstiegs des pH-Werts im Magen zu einer verringerten Resorption der Schilddrüsenhormone führen. Der T3-Wert im Serum sollte überwacht und bei Einleitung, Änderung oder Abbruch der PPI-Behandlung eine Dosisanpassung von Tiratricol in Erwägung gezogen werden.

Sevelamer

Sevelamer kann die Konzentration von Schilddrüsenhormonen verringern und die Wirksamkeit von Tiratricol vermindern. Sevelamer sollte mehr als 2 Stunden vor oder nach Tiratricol eingenommen werden.

Arzneimittel mit enzyminduzierender Wirkung, einschließlich Antiepileptika

Arzneimittel, die Leberenzyme induzieren können, wie Barbiturate, Phenytoin Carbamazepin, Rifabutin, Rifampicin oder Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können die hepatische Clearance von Tiratricol erhöhen. Der T3-Wert im Serum sollte überwacht und eine Dosisanpassung von Tiratricol in Erwägung gezogen werden, wenn eine antiepileptische Behandlung oder eine Behandlung mit anderen enzyminduzierenden Wirkstoffen eingeleitet, geändert oder abgesetzt wird.

Arzneimittel gegen Malaria

Die gleichzeitige Anwendung von Tiratricol und Arzneimitteln gegen Malaria (Chloroquin, Proguanil) kann zu einer klinischen Hypothyreose führen. Während und nach der Behandlung mit Arzneimitteln gegen Malaria können eine Überwachung des T3-Werts im Serum und eine Dosisanpassung von Tiratricol erforderlich sein.

Arzneimittel, die die Plasmaproteinbindung von Tiratricol/T3 beeinträchtigen können

Es ist bekannt, dass anabole Steroide und Glucocorticoide die Konzentration von Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) im Serum senken und zu niedrigeren T3- und Tiratricol-Konzentrationen im Serum führen können.

Salicylate, Antikoagulantien, entzündungshemmende und antikonvulsive Arzneimittel können zur Verdrängung von T3 und potenziell Tiratricol von den Bindungsproteinen (TBG) führen und dadurch die Konzentrationen von Schilddrüsenhormonen im Serum verändern, d. h. niedrigere Gesamtkonzentrationen, freie Konzentrationen bleiben jedoch gleich.

Nicht-empfangnisverhütende Östrogene

Nicht-empfangnisverhütende Östrogene und östrogenhaltige Arzneimittel (einschließlich Hormonersatztherapie) können eine höhere Tiratricol-Behandlungsdosis erfordern.

Orlistat

Orlistat kann die Resorption von Tiratricol verringern, was zu Hypothyreose führen kann (Veränderungen der Schilddrüsenfunktion sollten überwacht werden).

Wirkung von Tiratricol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel***Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht***

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Tiratricol CYP3A4 auf Darnebene induzieren kann. Daher sollten Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die auf CYP3A4 angewiesen sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Cisaprid, Ciclosporin, Mutterkorn-Derivaten, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus, Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin, mit Vorsicht angewendet werden. Ähnliche Vorsichtsmaßnahmen sollten bei anderen Wirkstoffen angewendet werden, deren Metabolisierung auf CYP3A4 angewiesen ist. Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, bei denen es sich um Substrate der Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp) oder Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) handelt, sollten ebenfalls mit Vorsicht angewendet werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Andere Arzneimittel zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen

Die Einnahme von Tiratricol in Kombination mit anderen thyromimetischen Arzneimitteln oder anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen (z. B. Levothyroxin, Propylthiouracil und Carbimazol) kann das Risiko von Symptomen einer Hyperthyreose oder einer Hypothyreose erhöhen.

Psychostimulanzien

Die Verabreichung von Psychostimulanzien (z. B. Koffein, Noradrenalin-Dopamin Wiederaufnahmehemmer (NDRI) und Amphetaminen) in Kombination mit hohen Dosen von Tiratricol kann zu beschleunigtem Herzklopfen und erhöhtem Blutdruck führen. Die gleichzeitige Anwendung von Psychostimulanzien und Tiratricol wird nicht empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Antidiabetika

Tiratricol kann den Blutzuckerspiegel senken. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tiratricol muss die Dosis von Antidiabetika gegebenenfalls angepasst werden. Eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckers ist notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen

Die Wirkung der Antikoagulanzen kann während der Behandlung mit Tiratricol verstärkt werden. Dies kann das Blutungsrisiko erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tiratricol muss die Dosis der Antikoagulanzen möglicherweise angepasst werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

MCT8-Mangel ist eine X-chromosomale Erkrankung, die fast ausschließlich Jungen und Männer betrifft.

Schwangerschaft

Tiratricol ist plazentagängig. Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tiratricol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Emcitate ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

Alter Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tiratricol/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Emcitate verzichtet werden soll / die Behandlung mit Emcitate zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Emcitate hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Tiratricol waren Hyperhidrose (7 %), Durchfall (6 %), Reizbarkeit (2 %), Angstzustände (2 %) und Albträume (2 %). Diese Nebenwirkungen traten in der Regel zu Beginn der Behandlung und/oder bei Erhöhung der Dosis auf und klangen im Allgemeinen innerhalb weniger Tage ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsbewertung von Tiratricol basiert auf Daten aus klinischen Studien. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit wie folgt aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1-15: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit Angstzustände Albträume Schlaflosigkeit	Häufig Häufig Häufig Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrose	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hyperthermie	Nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypermetabolische Anzeichen und Symptome

In klinischen Studien bei Patienten mit MCT8-Mangel fiel das Einsetzen der beobachteten Nebenwirkungen Hyperhidrose, Reizbarkeit, Angstzustände und Albträume mit dem Beginn der Behandlung oder der Dosisanpassung zusammen. In allen Fällen waren diese Reaktionen leicht und klangen spontan ab.

Zu Beginn der Behandlung mit Tiratricol und/oder während der Dosistitration können hypermetabolische Anzeichen und Symptome wie Hyperhidrose, Reizbarkeit, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Albträume, Hyperthermie, Tachykardie, vorübergehende Erhöhungen des systolischen Blutdrucks (SBP) oder Durchfall neu auftreten oder sich verschlechtern (siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten wurden bei 63 Patienten im Alter zwischen 0 und 17 Jahren in der Triac-Studie I und der Triac-Studie II zusammen bewertet. Zu Beginn der Behandlung waren dreißig (30) Patienten jünger als 2 Jahre, 25 Patienten zwischen 2 und 11 Jahre und 8 Patienten 12 und 17 Jahre alt. Die Daten aus klinischen Studien geben keinen Hinweis darauf, dass sich das Sicherheitsprofil in irgendeiner Untergruppe der Kinder und Jugendlichen vom Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung können hypermetabolische Anzeichen und Symptome auftreten. Diese Symptome können durch die Reduzierung der Dosis von Emcitate oder den vorübergehenden Abbruch der Behandlung gelindert werden.