

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tiratricol (Emcitate<sup>®</sup>)*

Rare Thyroid Therapeutics International AB

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: T3-Transport in MCT8-abhängigen Zellen bei Patienten mit und ohne MCT8-Defizienz im ZNS und dem peripheren Gewebe. ....	8
Abbildung 2-2: Symptome im Zusammenhang mit der Thyreotoxikose in den peripheren Geweben und dem Mangel an T3 im ZNS von Patienten mit MCT8-Defizienz.....	9
Abbildung 2-3: Emcitate <sup>®</sup> kann im Gegensatz zu T3 unabhängig von MCT8-Transportern in die Zellen gelangen, wodurch auch die T3-vermittelte Signalübertragung in den Gehirnzellen von Patienten mit MCT8-Defizienz wiederhergestellt wird.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABCD1-Pumpe	ATP-bindende Kasette, Subfamilie D, Member 1 (engl. ATP-Binding Cassette)
AHDS	Allan-Herndon-Dudley-Syndrom
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
d. h.	Das heißt
ETA	European Thyroid Association
MCT8	Monocarboxylat-Transporter-8
Na <sup>+</sup>	Natrium
OATP	Organo-Anion-Transporter (engl. Organic Anion Transporting Polypeptide)
PZN	Pharmazentralnummer
SLC17A4	engl. Solute carrier family 17, Member 4
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TR	Schilddrüsenhormonrezeptor
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Tiratricol</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Emcitate®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>H03AA04 - Tiratricol</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19646035	EU/1/24/1897/001	350µg	60 Tabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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 (1). Die MCT8-Defizienz, auch Allan-Herndon-Dudley Syndrom genannt, ist eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensverkürzende Erkrankung. Emcitate® mit dem Wirkstoff Tiratricol (3,3',5-Tri-iodothyroacetat) ist das erste effektive und indikationsspezifisch zugelassene Medikament zur Behandlung der Thyreotoxikose in Patienten mit MCT8-Defizienz.

#### Der Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8)

MCT8 ist ein wichtiger Schilddrüsenhormontransporter, der ubiquitär exprimiert wird. Durch den aktiven Transport von Schilddrüsenhormonen durch die Plasmamembran vor allem in der Schilddrüse, der Leber, den Nieren und im Gehirn, ist MCT8 von zentraler Bedeutung für die Funktionstüchtigkeit zahlreicher lebenswichtiger Organe (2). Schilddrüsenhormone wie Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4), die mittels MCT8 transportiert werden, binden im Zellkern den Schilddrüsenhormonrezeptor (TR) (siehe Abbildung 2-1). Auf diese Weise beeinflussen sie unter anderem den Energiestoffwechsel während des gesamten Lebens und sind unerlässlich für eine gesunde Funktion von Herz und Kreislauf, Verdauung, Wachstum und die geistige Entwicklung im Mutterleib und Kindesalter (3, 4). Wichtig ist, dass neben MCT8 verschiedene alternative Schilddrüsenhormontransporter in den peripheren Geweben exprimiert werden (Mitglieder der L-Typ-Aminosäuretransporter- und OATP-Familie sowie Na<sup>+</sup>-Taurocholat-cotransportierendes Polypeptid und der Schilddrüsenhormontransporter SLC17A4) (2). Daher sind periphere Gewebe für eine angemessene Schilddrüsenhormon-Homöostase in unterschiedlichem Maße von MCT8 abhängig (5). Molekulare Studien haben jedoch gezeigt, dass die Expression von MCT8 insbesondere in verschiedenen Regionen des sich entwickelnden Gehirns, einschließlich Gliazellen, Neuronen, der Blut-Liquor-Schranke und insbesondere der Blut-Hirn-Schranke, erheblich ist (6). Der physiologische Transport von Schilddrüsenhormonen wie T3 und T4 über MCT8 ist entsprechend entscheidend für eine normale Gehirnentwicklung (3, 4).

#### MCT8-Defizienz (auch bekannt als Allan-Herndon-Dudley-Syndrom, AHDS)

Die MCT8-Defizienz ist eine sehr seltene, stark einschränkende und stark lebensverkürzende, genetische Erkrankung, welche durch das Vorhandensein zweier unterschiedlicher, gleichzeitig auftretender klinischer Erscheinungsbilder charakterisiert ist. Zum einen besteht eine

chronische Thyreotoxikose resultierend aus einer Erhöhung des aktiven Schilddrüsenhormons T3 im peripheren Blutkreislauf, zum anderen zeigt sich eine schwerwiegende neurologische Entwicklungsstörung, welche wiederum aus niedrigen Schilddrüsenhormonwerten im Gehirn resultiert. Die Erkrankung hat schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität und verringert die Lebenserwartung auf einen Medianwert von 35 Jahren aufgrund einer Vielzahl schwerer klinischer Folgeerscheinungen, die sich aus beiden klinischen Präsentationen der Krankheit ergeben (7). Da es sich um eine x-chromosomal vererbte Erkrankung handelt, sind die Betroffenen hauptsächlich männlich. Derzeit wird in Europa von einer Prävalenz der MCT8-Defizienz von etwa ein bis zwei Fällen pro Millionen Einwohner ausgegangen (8, 9), wobei die verfügbare Datenlage sehr begrenzt ist.

Eine MCT8-Defizienz entsteht ursächlich durch Mutationen im zugrundeliegenden *SLC16A2*-Gen, die sich negativ auf die Funktion von MCT8 auswirken. Ein eingeschränkter Transport über MCT8 bewirkt entsprechend zum einen niedrigeren zentralen T3-Spiegel und zum anderen erhöhte periphere T3-Spiegel im Serum (10) (siehe Abbildung 2-1). In beiden Systemen verursachen diese Störungen des Stoffwechsels schwerwiegende Probleme: Der T3-Mangel im Gehirn verursacht motorische und kognitive Beeinträchtigungen, da wichtige Prozesse bereits intrauterin wie z. B. die Neurogenese, Zellmigration, Synaptogenese oder Myelinisierung verhindert werden. Ein erhöhter T3-Spiegel im Serum der Patienten führt zu peripherer chronischer Thyreotoxikose und damit verbundenen lebensbedrohlichen Stoffwechselstörungen. Die Patienten entwickeln durch die Thyreotoxikose einen Hypermetabolismus, welcher unter anderem kardiovaskuläre und muskuläre Anomalien einschließt, und zu einer Gedeihstörung führt (4) (siehe Modul 3.2.1).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

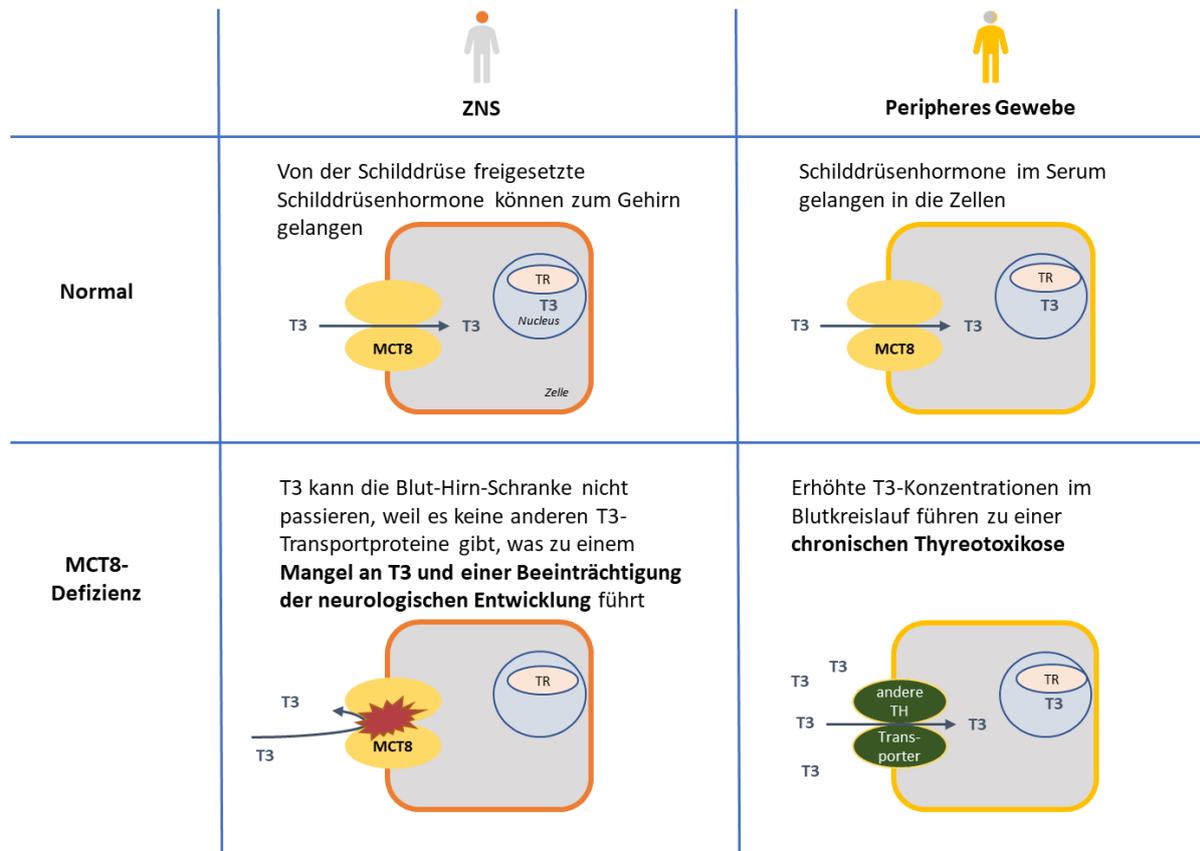


Abbildung 2-1: T3-Transport in MCT8-abhängigen Zellen bei Patienten mit und ohne MCT8-Defizienz im ZNS und dem peripheren Gewebe. TR: Schilddrüsenhormonrezeptor (Thyroidhormone Receptor); ZNS: Zentrales Nervensystem.

### ***Symptome durch chronische Thyreotoxikose/ Hypermetabolismus***

Die Symptome der chronischen Thyreotoxikose bestehen bei MCT8-Patienten lebenslang und verursachen eine Vielzahl schwerer klinischer Folgeschäden (siehe Abbildung 2-2 sowie Modul 3.2.1) (7, 11, 12). Bedingt durch einen Hypermetabolismus führt die Thyreotoxikose dabei z. B. zu Muskelschwund und einer generalisierten Muskelschwäche, einem gestörten Knochenmetabolismus (Osteoporose) und Kyphoskoliose, Untergewicht, einem geschwächten Immunsystem, Gedeihstörungen, sowie zu kardiovaskulären Symptomen, wie einer erhöhten Herzfrequenz und Bluthochdruck (13, 14). Insbesondere die Belastung des Herzens durch die anhaltende Thyreotoxikose kann weitere Symptome, wie Schwindel, Bewusstlosigkeit und Schmerzen in der Brust verursachen. Des Weiteren kommt es zu Abweichungen des Herzrhythmus/Arrhythmien. Durch diese Störungen der Erregungsleitung des Herzens sind die Patienten einem höheren Risiko eines plötzlichen Herztodes ausgesetzt - eine der Hauptursachen der Mortalität von MCT8-Patienten (12). Zudem berichten betroffene Eltern und behandelnde Ärzte von Agitation bzw. Unruhe, sowie starkem Schwitzen der Patienten. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden bei 33 % der Patienten erhebliche Schlafprobleme festgestellt (15, 16).

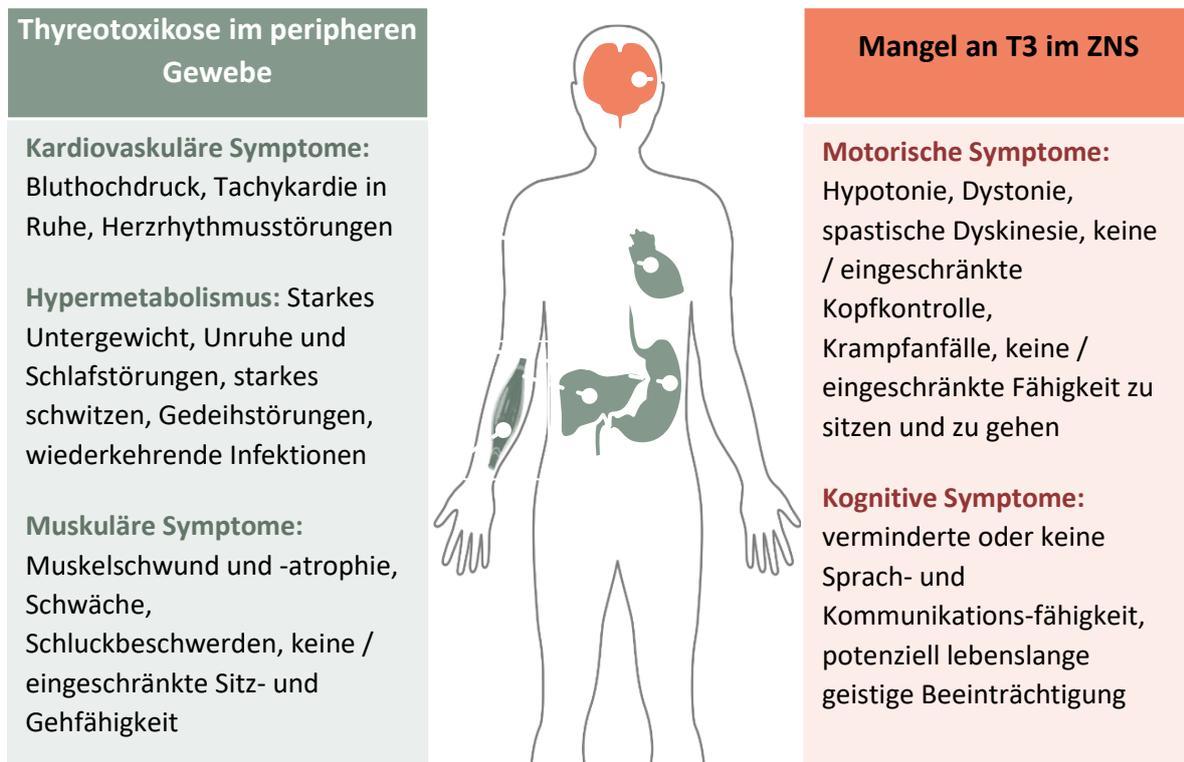


Abbildung 2-2: Symptome im Zusammenhang mit der Thyreotoxikose in den peripheren Geweben und dem Mangel an T3 im ZNS von Patienten mit MCT8-Defizienz (7, 15, 17).

### ***Symptome durch den zentralen T3-Mangel***

Neben der chronischen Thyreotoxikose führt der zentrale T3-Mangel zu einer schweren neurologischen Entwicklungsstörung in der frühen Kindheit sowie zu motorischen und kognitiven Einschränkungen der Patienten (siehe Abbildung 2-2 sowie Modul 3.2.1). Obwohl die Entwicklungsstörung bereits vor der Geburt beginnt, können diese in den ersten Lebensmonaten der Patienten klinisch nicht erkennbar sein. Betroffene Kinder zeigen im Alter von etwa zwei bis vier Monaten erste Symptome im Rahmen einer axialen Hypotonie, welche sich unter anderem als fehlende Kopfkontrolle manifestiert. Ebenso können sich viele betroffene Säuglinge nicht vom Bauch auf den Rücken drehen. Sie erreichen grundsätzlich nicht die motorischen Meilensteine der Entwicklung wie gleichaltrige andere Kinder (11, 15, 18).

Die neurologischen Störungen und Veränderungen können irreversibel sein (14). Die meisten Fälle sind schwerwiegend: Die Kinder sind drastisch unterentwickelt, können nicht sitzen oder gehen und nicht oder nur eingeschränkt sprechen bzw. kommunizieren (7). Die meisten erwachsenen MCT8-Defizienz Patienten weisen ein frühkindliches Entwicklungsstadium auf (siehe Modul 3.2.1) (13). Lediglich eine Minderheit der Patienten (etwa 5 %) zeigte in einer Studie von Remerand et al. (2019) einen immer noch schwerwiegenden, jedoch weniger drastischen Phänotyp, der sich durch das Erreichen besserer motorischer Fähigkeiten, wie Kopfkontrolle und die Fähigkeit zum selbständigen Sitzen auszeichnete (13, 19). Die MCT8-Defizienz hat große Auswirkungen auf die Lebenserwartung der Patienten (7). Die Symptome

des MCT8-Defizienz treten in den ersten Monaten nach der Geburt auf und bleiben ein Leben lang bestehen (7). Das mediane Gesamtüberleben ist mit etwa 35 Jahren stark verkürzt, wobei etwa 30 % der Patienten bereits im Kindesalter versterben (7). Die häufigsten Todesursachen sind pulmonale Infektionen durch Aspiration und plötzliche Tode, die wahrscheinlich durch kardiovaskuläre Pathologien auftreten.

Derzeit gibt es keine zugelassenen Therapien der MCT8-Defizienz. Jedoch existiert seit 2024 eine europäische Leitlinie der europäischen Schilddrüsenvereinigung (European Thyroid Association, ETA) für die Diagnose und Behandlung genetisch bedingter Störungen des Transports, des Stoffwechsels und der Wirkung von Schilddrüsenhormonen, die sich auch mit der Therapie der MCT8-Defizienz beschäftigt. In dieser wird Tiratricol auch ohne bestehende Zulassung bereits in Erstlinie und zur Langzeittherapie der MCT8-Defizienz empfohlen, was den dringenden therapeutischen Bedarf an zugelassenen und effektiven Therapien verdeutlicht (20). Des Weiteren wurde die Versorgungssituation der Patienten aus dem nationalen Protokoll zur Diagnose and Behandlung der MCT8-Defizienz in Frankreich (21) sowie Publikationen von klinischen Experten entnommen. Jede Behandlung der MCT8-Defizienz muss patientenindividuell auf die jeweiligen Bedürfnisse angepasst werden, da der Schweregrad und die Symptome insbesondere in Abhängigkeit vom Alter und Zeitpunkt der Diagnose stark variieren können (15, 21). Zur Linderung der peripheren Symptome werden einige Therapieansätze im Off-Label-Use eingesetzt, die normalerweise für die Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen verwendet werden, wie z. B. der angeborenen Hypothyreose. Diese sind jedoch bei Patienten mit MCT8-Defizienz oft nicht oder kaum wirksam, und verursachen eine Vielzahl an Nebenwirkungen oder verschlimmern die Symptomatik (11, 21). Eine Schilddrüsenhormonersatztherapie im Kindesalter kann für die Patienten durch eine Verschlimmerung der Störung des Schilddrüsenhormonhaushalts sogar gefährlich sein (18). Die derzeitigen Behandlungen der MCT8-Defizienz beschränken sich daher lediglich auf die supportive Therapie der individuellen Symptome. Diese beinhalten z. B. Rehabilitationstherapien, antispastische, antidystonische und krampflösende Medikamente, Ernährungs-, logopädische, physiotherapeutische und orthopädische Unterstützungen (13, 15, 21). Keine der genannten Therapieoptionen adressiert den zugrundeliegende Pathomechanismus des gestörten Schilddrüsenhormonspiegels.

Es besteht folglich ein erheblicher therapeutischer Bedarf nach einer Therapie, welche gezielt die periphere chronische Thyreotoxikose durch Normalisierung des T3-Spiegels effektiv verbessert, um Folgeerscheinungen zu verhindern, die resultierenden Symptome zu lindern, und die Lebensqualität der Patienten und deren Familien zu verbessern (14).

### **Wirkmechanismus von Tiratricol**

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 (1). Es ist das erste indikationsspezifisch zugelassene, effektive Medikament in dieser sehr seltenen Erkrankung und adressiert spezifisch den zugrundeliegenden Pathomechanismus des gestörten Schilddrüsenhormonhaushalts.

Tiratricol (3,3',5-Triiodthyrcsäure) ist ein bioaktiver Metabolit des Schilddrüsenhormons T3, d. h. der Wirkstoff ahmt die Wirkung von T3 effektiv nach (22, 23). Der wesentliche Unterschied ist der Zelltransport: Im Gegensatz zu T3 gelangt Tiratricol unabhängig von MCT8-Transportern in die Zellen (5) (siehe Abbildung 2-3). Neben der molekularen Ähnlichkeit mit gleichbleibenden Jodierungsmuster, fehlt Tiratricol im Vergleich zu T3, eine Aminogruppe. Zudem besitzt Tiratricol ein Kohlenstoffatom weniger, wodurch Tiratricol die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die Versorgung des Gehirns mit Schilddrüsenhormonen wiederherstellen kann. Präklinische pharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass Tiratricol über eine erst kürzlich in einer *in-vitro* Studie identifizierte ATP-abhängige, peroxisomale ABCD1-Pumpe in die Zellen gelangt (23, 24). Insgesamt führt dies zu einer Verbesserung der mit einer T3-Dysregulation assoziierten Symptome (12, 23, 25).

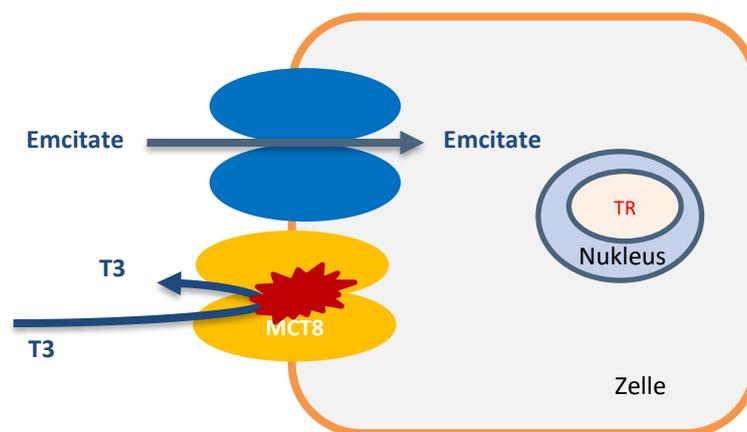


Abbildung 2-3: Emcitate<sup>®</sup> kann im Gegensatz zu T3 unabhängig von MCT8-Transportern in die Zellen gelangen, wodurch auch die T3-vermittelte Signalübertragung in den Gehirnzellen von Patienten mit MCT8-Defizienz wiederhergestellt wird. TR: Schilddrüsenhormon-Rezeptor.

In Gehirnzellen mit einem Mangel an funktionellen MCT8-Transportern und einem folglich zu niedrigem T3-Spiegel, wirkt Tiratricol als T3-Mimetikum. Tiratricol interagiert mit dem TR im Zellkern, um die T3-vermittelte Signalübertragung sowie die angegliederten biologischen Prozesse wiederherzustellen (25-27). Tiratricol wirkt auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse ein, indem durch eine positive Rückkopplung eine niedrigere Produktion des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) angeregt wird. Eine verringerte TSH-Produktion führt zu einer verringerten T4-Produktion in der Schilddrüse und senkt folglich den T3-Spiegel – und damit die periphere Thyreotoxikose. In peripheren Geweben, in denen es neben MCT8 auch alternative T3-Transporter gibt, wirkt Tiratricol damit zusätzlich durch den regulierenden Effekt auf den thyreotropen Regelkreis: Die kompensatorische Überproduktion von T3 wird verringert, was zu einer Senkung der peripheren T3-Serumspiegel und der Milderung der assoziierten Symptome der chronischen peripheren Thyreotoxikose führt (11, 26).

**Fazit**

MCT8-Defizienz ist eine sehr seltene, schwerwiegende genetische Erkrankung, welche insbesondere durch erhöhte T3-Spiegel im Serum und einen T3-Mangel im Gehirn gekennzeichnet ist. Dies führt bereits im Säuglingsalter zu diversen, patientenindividuell ausgeprägten schwerwiegenden Symptomen und Entwicklungsstörungen. Zum einen geht die periphere Thyreotoxikose mit lebensbedrohlichen Stoffwechselstörungen sowie kardiovaskulären und muskuloskeletalen Folgeerscheinungen einher. Zum anderen führt der Mangel an T3 im Gehirn zu motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen durch eine gestörte neurologische Entwicklung, welche bereits intrauterin beginnt (14). Die Prognose ist schlecht: Die Lebenserwartung der Patienten liegt bei etwa 35 Jahren, und das in einem unterentwickeltem frühkindlichem Entwicklungsstadium (7). Die Symptome der MCT8-Defizienz treten in den ersten Monaten nach der Geburt auf und bleiben ein Leben lang bestehen (7). Ein frühzeitiges, effektives therapeutisches Eingreifen ist für Betroffene entsprechend von entscheidender Bedeutung.

Das innovative Medikament Emcitate® mit dem Wirkstoff Tiratricol ist das erste kausal wirksame und indikationsspezifisch zugelassene Medikament für Patienten mit MCT8-Defizienz. Tiratricol ist ein bioaktiver Metabolit von T3, der unabhängig von MCT8 in die Zellen eindringen kann, um so die Wirkung von T3 nachzuahmen und den beeinträchtigten Hormonhaushalt zu normalisieren. Durch die Behandlung mit Tiratricol wird die T3-Konzentration im Serum schnell und nachhaltig normalisiert, sodass die Symptome der Thyreotoxikose und das Risiko der daraus resultierenden Folgeerscheinungen reduziert wird. Die Erfolge der Therapie mit Tiratricol im jugendlichen oder erwachsenen Alter zeigen sich primär mit einer Zunahme des Körpergewichts und einer Verbesserung der kardiovaskulären Symptomatik (12), sodass das Risiko eines vorzeitigen kardiovaskulär bedingten Todes verringert werden kann (7).

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	ja	12.02.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Produktinformation und dem Durchführungsbeschluss der europäischen Kommission (EC-Decision) für Tiratricol (Emcitate®) entnommen (1, 28).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Arzneimittel und Angaben aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 stammen aus der Produktinformation von Tiratricol (Emcitate®) (1), aus öffentlich zugänglichen Literaturdatenbanken und internen Quellen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation Tiratricol: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 11.03.2025. 2025.
2. Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid Hormone Transporters. *Endocr Rev.* 2020;41(2).
3. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1097-142.
4. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-82.
5. van Geest FS, Gunhanlar N, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: From Pathophysiological Understanding to Therapy Development. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:723750.
6. López-Espíndola D, García-Aldea Á, Gómez de la Riva I, Rodríguez-García AM, Salvatore D, Visser TJ, et al. Thyroid hormone availability in the human fetal brain: novel entry pathways and role of radial glia. *Brain Struct Funct.* 2019;224(6):2103-19.
7. Groeneweg S, van Geest FS, Abaci A, Alcantud A, Ambegaonkar GP, Armour CM, et al. Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):594-605.
8. Orphanet, Schwartz C. Allan-Herndon-Dudley syndrome. Orphanet. 2017.
9. Kubota M, Yakuwa A, Terashima H, Hoshino H. A nationwide survey of monocarboxylate transporter 8 deficiency in Japan: Its incidence, clinical course, MRI and laboratory findings. *Brain Dev.* 2022;44(10):699-705.
10. Vatine GD, Al-Ahmad A, Barriga BK, Svendsen S, Salim A, Garcia L, et al. Modeling Psychomotor Retardation using iPSCs from MCT8-Deficient Patients Indicates a Prominent Role for the Blood-Brain Barrier. *Cell Stem Cell.* 2017;20(6):831-43.e5.
11. van Geest FS, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: update on clinical characteristics and treatment. *Endocrine.* 2021;71(3):689-95.
12. Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):695-706.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Remerand G, Boespflug-Tanguy O, Tonduti D, Touraine R, Rodriguez D, Curie A, et al. Expanding the phenotypic spectrum of Allan-Herndon-Dudley syndrome in patients with SLC16A2 mutations. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(12):1439-47.
14. Grijota-Martínez C, Báñez-López S, Gómez-Andrés D, Guadaño-Ferraz A. MCT8 Deficiency: The Road to Therapies for a Rare Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14.
15. van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, Bacos I, Barca D, van den Berg SAA, et al. Long-Term Efficacy of T3 Analogue Triac in Children and Adults With MCT8 Deficiency: A Real-Life Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):e1136-e47.
16. Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg*. 2015;2(3):147-57.
17. Schwartz CE, Stevenson RE. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(2):307-21.
18. Sarret C, Oliver Petit I, Tonduti D. Allan-Herndon-Dudley Syndrome. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 (updated 2020).
19. Jansen J, Friesema ECH, Kester MHA, Schwartz CE, Visser TJ. Genotype-Phenotype Relationship in Patients with Mutations in Thyroid Hormone Transporter MCT8. *Endocrinology*. 2008;149(5):2184-90.
20. Persani L, Rodien P, Moran C, Edward Visser W, Groeneweg S, Peeters R, et al. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. *Eur Thyroid J*. 2024;13(4).
21. Filière DéfiScience, Filière BRAIN-TEAM. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndrome de Allan Herndon-Dudley (SAHD) (MCT8 thyroïd hormone transporter). 2020.
22. Medina-Gomez G, Calvo RM, Obregon MJ. Thermogenic effect of triiodothyroacetic acid at low doses in rat adipose tissue without adverse side effects in the thyroid axis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(4):E688-97.
23. Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Triiodothyroacetic acid in health and disease. *J Endocrinol*. 2017;234(2):R99-r121.
24. Schweizer U, Becker P, Güth-Steffens M, Lazarow K, Sonntag N, Braun D, et al. Late Braking ORAL 37: Identification of Human Triac Transmembrane Transporters. *THYROID*. 2023;Volume 33, Supplement 1, 2023.
25. Kersseboom S, Horn S, Visser WE, Chen J, Friesema EC, Vours-Barrière C, et al. In vitro and mouse studies supporting therapeutic utility of triiodothyroacetic acid in MCT8 deficiency. *Mol Endocrinol*. 2014;28(12):1961-70.
26. Chen J, Salveridou E, Liebmann L, Sundaram SM, Doycheva D, Markova B, et al. Triac Treatment Prevents Neurodevelopmental and Locomotor Impairments in Thyroid Hormone Transporter *Mct8/Oatp1c1* Deficient Mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4).
27. Horn S, Kersseboom S, Mayerl S, Müller J, Groba C, Trajkovic-Arsic M, et al. Tetrac can replace thyroid hormone during brain development in mouse mutants deficient in the thyroid hormone transporter *mct8*. *Endocrinology*. 2013;154(2):968-79.
28. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12.02.2025 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Emcitate - Tiratricol" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2025.