

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tiratricol (Emcitate[®])

Rare Thyroid Therapeutics International AB

Modul 3 A

Monocarboxylat-Transporter-8 (MCT8)-Defizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 29.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	38
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	41
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	42
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	44
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	46
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	55
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	56
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	57
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	60
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	60
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	61
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	63

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	64
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Mögliche pharmazeutische & therapeutische Maßnahmen für MCT8-Patienten	20
Tabelle 3-2: Verwendete Literatur zur Herleitung der Prävalenz	23
Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz und daraus abgeleitete Patientenzahl in Deutschland 2024.....	25
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-5: Schätzung der Patienten mit MCT8-Defizienz in Deutschland 2024.....	27
Tabelle 3-6: Anteil von MCT8-Patienten mit erhöhten Schilddrüsen Werten.....	27
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	36
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	40
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	41
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	42
Tabelle 3-16: Empfohlenes Schema zur Dosistitration bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr.....	47
Tabelle 3-17: Empfohlenes Schema zur Dosistitration bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg.....	47
Tabelle 3-18: Nebenwirkungen.....	54
Tabelle 3-19: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsaspekten	58
Tabelle 3-20: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsaspekten	58
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	61

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schilddrüsenhormone entfalten ihre Wirkung durch Bindung an nukleare Schilddrüsenhormonrezeptoren.....	13
Abbildung 3-2: Symptome der MCT8-Defizienz (eigene Abbildung).	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
d. h.	Das heißt
D2	Typ-II-Jodthyronin-Diodinase
D3	Typ-III-Jodthyronin-Diodinase
DC/GC	Dünnschichtchromatographie/ Gaschromatographie
DITPA	3,5-Diodthyropropionsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETA	European Thyroid Association
EU	Europäische Union
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Trijodthyronin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
IU	International Unit
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
LC	Flüssigchromatographie
L-DOPA	Levodopa
LT3	Liothyronin
LT4	Levothyroxin
Max	Maximum
MCT8	Monocarboxylat-Transporter-8

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
Mio	Millionen
ml	Milliliter
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MS	Massenspektrometrie
Na ⁺	Natrium
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
o. g	Oben genannt
pH	Potential des Wasserstoffs
PPI	Proton Pump Inhibitor
PTU	Propylthiouracil
rT3	Reverses T3
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SBP	Systolischer Blutdruck
SGB	Sozialgesetzbuch
SLC16A2	Engl. Solute carrier family 16, member 2
SLC17A4	Engl. Solute carrier family 17, Member 4
T2	Diiodthyronin
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TR	Schilddrüsenhormonrezeptoren
TREs	T3-Response Elemente
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
u. a.	Unter anderem
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 und erhielt für diese Indikation am 12. Februar 2025 die EU-Zulassung (1, 2).

Seit dem 08. Januar 2018 hat Emcitate® den Status als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Designation) (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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.3).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2023-B-203) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Tiratricol hat am 26. Oktober 2023 stattgefunden (4).

Die Bestimmung einer zVT für Tiratricol ist nicht notwendig, da der Nachweis für den medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Orphan Drugs per Definition bereits durch die Zulassung als belegt gilt und lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen ist.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Tiratricol wurde der Produktinformation entnommen (1). Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde durchgeführt. Der Nachweis für den medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt per Definition bereits durch die Zulassung als belegt (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. 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.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Tiratricol for the treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome. Stand: 08.01.2018. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-203 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Krankheitsbild und Pathophysiologie der MCT8-Defizienz

Die MCT8-Defizienz oder auch Allan-Herndon-Dudley Syndrom, ist eine sehr seltene, stark einschränkende und drastisch lebensverkürzende genetische Erkrankung, die hauptsächlich Jungen und Männer betrifft. Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch eine Störung der Homöostase der Schilddrüsenhormone, hervorgerufen durch eine Dysfunktion des Schilddrüsenhormontransporters MCT8. Diese Dysfunktion von MCT8 führt zu schweren neurologischen Entwicklungsstörungen und zu einer persistierenden Thyreotoxikose und deren assoziierten Symptomen bis hin zum Tod der betroffenen Patienten (1).

Schilddrüsenhormone sind Schlüsselhormone des menschlichen Körpers. Sie sind wichtig für ein normales körperliches Wachstum, die Entwicklung im Mutterleib und im Kindesalter, und insbesondere für die Entwicklung des Nervensystems und für die Regulierung des Basalstoffwechsels in allen Zellen und Geweben. Schilddrüsenhormone werden in der Schilddrüse synthetisiert und von den Follikelzellen in den Blutkreislauf freigesetzt. Der Schilddrüsenhormonspiegel wird dabei durch ein komplexes System streng reguliert. Zu diesem System gehört die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, die die Synthese, Freisetzung und Aktivierung durch negative Rückkopplungsmechanismen sowie die nachgeschaltete Regulierung der Ausscheidung und Wiederherstellung in Leber und Nieren beeinflusst.

Das wichtigste Schilddrüsenhormon ist das aktive Schilddrüsenhormon Trijodthyronin (T3). Es liegt zum größten Teil inaktiv als Thyroxin (T4), einem Prohormon mit langer Halbwertszeit, zirkulierend im Körper vor. Das zirkulierende T4 muss in einem Prozess der Deiodierung (Entfernung einer Jodgruppe) in T3 umgewandelt werden, um seine biologische Aktivität auszuüben (2, 3). Wenn T3 und T4 in die Zelle gelangen, binden sie im Zellkern an die nukleären Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR), die an T3-Response Elemente (TREs) in den regulatorischen Regionen der T3-Zielgene gebunden sind. So fungieren sie als Transkriptionsfaktor, um die Transkription von Schilddrüsenhormon-abhängigen Genen zu regulieren (4, 5) (siehe Abbildung 3-1). Die Menge des kernaktiven Hormons T3 wird hauptsächlich lokal in den Zielgeweben durch die Wirkung verschiedener Deiodinase-Enzyme reguliert, die T4 in T3 umwandeln oder T3 durch Deiodinierung inaktivieren (6).

Um die intrazelluläre Verfügbarkeit und den Transport von Schilddrüsenhormonen durch die Plasmamembran der Zellen sicherzustellen, bestehen in der Plasmamembran spezielle membranständige Transportproteine. Dabei sind verschiedene Gewebe in unterschiedlichem Maße von verschiedenen, einem oder mehreren Schilddrüsenhormontransportern abhängig (5). Störungen des Schilddrüsenhormontransports sind mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden.

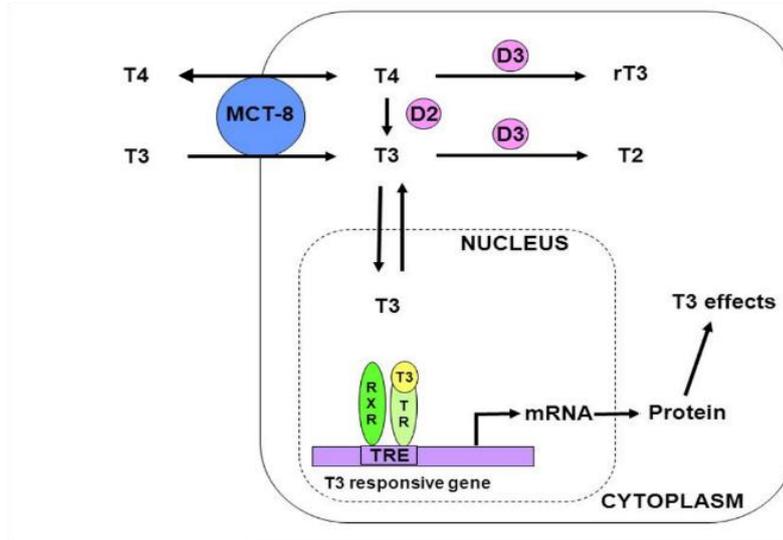


Abbildung 3-1: Schilddrüsenhormone entfalten ihre Wirkung durch Bindung an nukleare Schilddrüsenhormonrezeptoren (Abbildung wurde angepasst von (7)). Abkürzungen: D2: Typ-II-Jodthyronin-Diodinase; D3: Typ-III-Jodthyronin-Diodinase; mRNA: messenger-Ribonukleinsäure; RXR: Retinoid-X-Rezeptor; rT3: reverses T3; TR: Schilddrüsenrezeptor; TRE: Schilddrüsenreaktionselement; T2: Diiodthyronin; T3: Triiodthyronin; T4: Thyroxin

Einer der wichtigsten und ubiquitär exprimierten Schilddrüsenhormontransporter ist MCT8. MCT8 ist ein spezialisierter Transporter, der die intrazelluläre Bioverfügbarkeit der Schilddrüsenhormone T3 und T4 in Geweben, vor allem in der Schilddrüse, Herz, Leber, Niere, einschließlich des Gehirns steuert, und damit die Funktionstüchtigkeit zahlreicher lebenswichtiger Organe sicherstellt. MCT8 vermittelt dabei den Ein- und Ausfluss von T3 und T4 durch die Zellmembran durch erleichterte Diffusion, die unabhängig vom pH-Wert oder einem Na^+ -Gradienten erfolgt (4). Neben MCT8 werden verschiedene alternative Schilddrüsenhormontransporter in den peripheren Geweben exprimiert (Mitglieder der L-Typ-Aminosäuretransporter- und OATP-Familie sowie Na^+ -Taurocholat-cotransportierendes Polypeptid und der Schilddrüsenhormontransporter SLC17A4) (4). Molekulare Studien zeigen jedoch eine erhebliche Expression von MCT8 in verschiedenen Regionen des sich entwickelnden Gehirns, einschließlich Gliazellen, Neuronen, der Blut-Liquor-Schranke und insbesondere der Blut-Hirn-Schranke (8). Beim Menschen ist MCT8 der einzige Schilddrüsenhormontransporter, der an der Blut-Hirn-Schranke sowie in bestimmten Teilen des Hypothalamus und der Hypophyse vorkommt. Der physiologische Transport von Schilddrüsenhormonen wie T3 und T4 über MCT8 ist entsprechend entscheidend für eine normale Gehirnentwicklung (2, 3).

Bei einer MCT8-Defizienz ist der Transporter der wichtigsten Schilddrüsenhormone T3 und T4 inaktiviert oder fehlt vollständig – mit verheerenden Folgen. Verursacht wird die MCT8-Defizienz durch Mutationen im MCT8 kodierenden *SLC16A2*-Gen (solute carrier family 16, member 2) (9). Das *SLC16A2*-Gen liegt dabei auf dem X-Chromosom (Xq13.2), sodass die Mutation fast ausschließlich bei Männern auftritt. Die meisten (85-90 %) der derzeit bekannten Mutationen in *SLC16A2* (z. B. Null-, Missense- oder Frame-Shift-Mutationen) führen bei den betroffenen Patienten zu einem vollständigen Verlust der MCT8-Funktion und den damit verbundenen letalen Symptomen. In einigen wenigen Fällen (10-15 %) ist eine gewisse Restkapazität für den Schilddrüsenhormontransport vorhanden, was in einem grundsätzlich ähnlichen Phänotyp zu einer etwas weniger ausgeprägten, jedoch noch immer schwerwiegenden Form der Erkrankung führen kann (9, 10).

Der Mangel an MCT8-Transportkapazität führt zu einem komplexen Muster eines gestörten Schilddrüsenhormonsignals und einer Störung der Schilddrüsenhormon-Homöostase. Zum einen führt die MCT8-Defizienz zu einem Mangel an T3 und T4 im zentralen Nervensystem (ZNS) (11), da der Transport der Schilddrüsenhormone besonders durch die Blut-Hirn-Schranke und durch die Plasmamembranen der Zellen abhängig von MCT8 ist. Der Mangel an T3 im ZNS der Patienten kann wichtige Prozesse wie Neurogenese, Zellmigration, Synaptogenese oder Myelinisierung stören oder verhindern, und so schwerwiegende neurologische Störungen und Veränderungen hervorrufen. Zum anderen kommt es durch den gestörten Transport von T3 und T4 zu einer Erhöhung der Hormone in der Peripherie/ im Serum, was zu einer Thyreotoxikose führt. Das erhöhte T3-Niveau im Serum und somit die chronische Thyreotoxikose im peripheren Gewebe führt des Weiteren zu lebensbedrohlichen Stoffwechselstörungen mit einer Vielzahl von Symptomen (3). Die MCT8-Defizienz erzeugt somit nicht nur schwere Entwicklungsstörungen und eine schwerwiegende Symptomatik, sondern auch eine erheblich verkürzte Lebenserwartung der Patienten von etwa 35 Jahren (Median) (1).

Symptome der MCT8-Defizienz

Die Symptome der MCT8-Defizienz treten in den ersten Monaten nach der Geburt auf und bleiben ein Leben lang bestehen – die meisten Kinder werden niemals selbstständig (1). Betroffene mit MCT8-Defizienz zeigen ein charakteristisches jedoch patientenindividuell unterschiedliches Krankheitsbild mit einer meist schwerwiegenden Symptomatik und Krankheitslast (12).

Die Symptome der peripheren chronischen Thyreotoxikose begleiten die Patienten lebenslang und führen zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der Betroffenen. Die meist irreversiblen motorischen und kognitiven Schädigungen entstehen bereits im pränatalen Stadium und manifestieren sich im Säuglings- und Kleinkindalter von null bis zu etwa zweieinhalb Jahren (1) (siehe Abbildung 3-2).

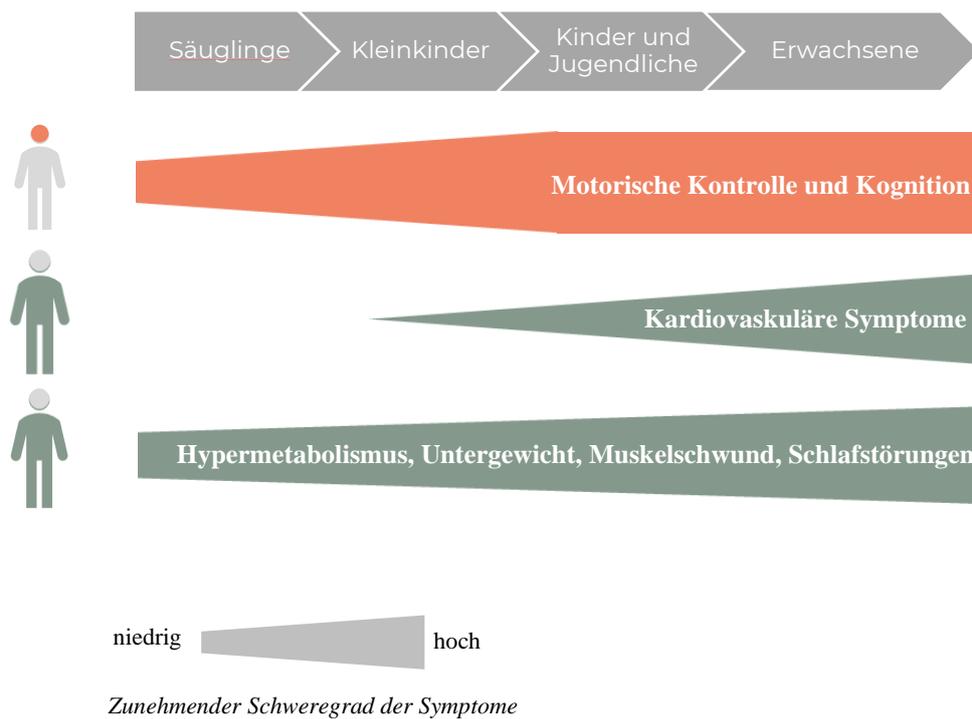


Abbildung 3-2: Symptome der MCT8-Defizienz (eigene Abbildung).

Symptome durch chronische Thyreotoxikose/ Hypermetabolismus

In peripheren Geweben entstehen eine Vielzahl schwerer klinischer Folgeschäden aufgrund der chronischen Thyreotoxikose und dem daraus resultierenden Hypermetabolismus (1, 13, 14). Die Thyreotoxikose verursacht dabei Muskelschwund und eine generalisierte Muskelschwäche. Die Patienten leiden an Untergewicht, Gedeihstörungen und haben eine für das Alter geringe Körpergröße. Durch den Thyreotoxikose-induzierten Hypermetabolismus der Patienten kommt es zu kardiovaskulären Symptomen, etwa einer erhöhten Herzfrequenz und Bluthochdruck (15). Zudem wird Agitation/Unruhe, starkes Schwitzen und Reizbarkeit mit der Thyreotoxikose in Verbindung gebracht und wurde von Eltern und behandelnden Ärzten berichtet. Dabei wird vermutet, dass die Unruhe unter anderem mit erheblichen Schlafproblemen einhergeht, wie bei 33 % der Patienten in einer retrospektiven Kohortenstudie festgestellt wurde (16, 17).

Kardiovaskuläre Symptome

MCT8-Defizienz erhöht durch die anhaltende Thyreotoxikose die Belastung des Herzens durch Störung des normalen Herzrhythmus (1, 14, 16). Diese anhaltende hohe Herzfrequenz kann zahlreiche weitere Probleme verursachen, wie Schwindel, Bewusstlosigkeit und Schmerzen in der Brust (18). Zum anderen kann es zu Abweichungen des Herzrhythmus/Arrhythmien kommen. Am häufigsten treten bei MCT8-Patienten Arrhythmien durch vorzeitige Vorhofkomplexe auf. Diese sind durch zusätzliche Herzschläge, beginnend in einem Vorhof, charakterisiert. 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 (14). Des Weiteren ist anhaltender Bluthochdruck schon ab dem Kleinkindalter ein weit verbreitetes Problem bei Patienten mit MCT8-Defizienz. Dies stellt einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung von weiteren Herz- und Gefäßkrankheiten dar, wie etwa koronare Herzkrankheit und ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Herzinfarkte (1).

Hypermetabolismus, Untergewicht, Muskelschwund und Schlafstörungen

Als Folge des durch den erhöhten T3-Serumspiegel verursachten Hypermetabolismus sind die meisten Patienten mit MCT8-Defizienz stark untergewichtig. Dies führt zu weiteren Problemen und Symptomen, die die Patienten deutlich einschränken. Das Untergewicht führt zu einem geschwächten Immunsystem, weshalb die Patienten stark anfällig für Infektionen sind und somit ein erhöhtes Sterberisiko haben (1, 16, 19). Ebenso führt das starke Untergewicht und der Hypermetabolismus zu einer Gedeihstörung der Patienten. Untergewicht im Säuglingsalter bspw. hat weitere erhebliche Auswirkungen auf die bereits eingeschränkten motorischen und kognitiven Entwicklungen, wie Feinmotorik und Grobmotorik, sowie visuelle Wahrnehmung (20). Zugleich hat die MCT8-Defizienz direkte Auswirkungen auf die Physiologie der Muskulatur. Durch die Thyreotoxikose kommt es zu einer Verringerung der Skelettmuskelfasern, einer Muskelatrophie. Die Kombination aus beeinträchtigter Motorik, Muskelatrophie und Muskelhypotrophie führt dazu, dass die Mehrheit (84 %) der Patienten mit MCT8-Defizienz weder eigenständig gehen oder sitzen können. Das verringerte Volumen der Skelettmuskelfasern verschlimmert zudem die mit dem T3-Mangel im Gehirn verbundene motorische Beeinträchtigung. Wie bei Hypotonie, Dystonie und Spastik schränkt die Hypotrophie auch die Fähigkeit der Patienten zur nonverbalen Kommunikation weiter ein, was erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität hat.

Des Weiteren hat die MCT8-Defizienz und die daraus resultierende Thyreotoxikose einen Einfluss auf den Knochenmetabolismus: MCT8-Patienten leiden an Osteoporose und häufigen Frakturen (21). In einem MCT8-Mausmodell konnte dabei nachgewiesen werden, dass das Fehlen von MCT8 in Osteoblasten- und Osteoklastenvorläuferzellen das Vorkommen von trabekulären Knochen erhöht (22). Die Thyreotoxikose kann dabei zu einer verminderten Knochenmineraldichte und einem daraus resultierenden erhöhten Frakturrisiko führen (23). Die mit der MCT8-Defizienz verbundene Beeinträchtigung des Bewegungsapparats durch die Thyreotoxikose verschärft zusammen mit den neurologischen Symptomen die Schluckstörungen (Dysphagie). Das Schlucken ist ein vielschichtiger Prozess, der in hohem Maße von zahlreichen Muskeln und Nerven im Mund und Hals abhängig ist (24). Die bei Patienten mit MCT8-Defizienz festgestellte Unterentwicklung des muskuloskeletalen Gewebes, die generalisierte Muskelschwäche und die fehlende Kopfkontrolle erschweren die Nahrungsaufnahme (1, 14, 16). Bei Patienten mit schweren Ernährungsproblemen und Hypermetabolismus kann eine Ernährungssonde erforderlich sein. Des Weiteren können die Ernährungsprobleme auch zu einem Ungleichgewicht der Elektrolyte wie Kalium, Natrium, Magnesium und Kalzium führen, was mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen einhergehen kann (25). Zugleich leiden die Patienten an Unruhe, starkem Schwitzen und Reizbarkeit, die durch die Thyreotoxikose hervorgerufen werden (17). Bei vielen Patienten geht dies mit erheblichen Schlafproblemen einher. Schlafstörungen und Unruhe beeinträchtigen

nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern haben – insbesondere bei Menschen, die nicht sprechen können – wahrscheinlich auch tiefgreifende negative Auswirkungen auf Familienmitglieder und Betreuer (26).

Symptome durch den zentralen T3-Mangel

Der zentrale T3-Mangel führt bedingt durch einen fehlerhaften Schilddrüsenhormontransport zu stark einschränkenden neurologischen Entwicklungsstörungen in der frühen Kindheit sowie zu motorischen und geistigen Beeinträchtigungen der Patienten. Obwohl die Entwicklungsstörung bereits vor der Geburt begonnen haben kann, ist sie in den ersten Lebensmonaten der Patienten klinisch nicht erkennbar. Betroffene Kinder zeigen erste motorische Symptome regelhaft im Alter von zwei bis vier Monaten, die sich unter anderem als fehlende Kopfkontrolle bedingt durch eine axiale Hypotonie manifestieren. Ebenso können sich viele betroffene Säuglinge nicht vom Bauch auf den Rücken drehen. Sie erreichen nicht die motorischen Meilensteine der Entwicklung wie andere Kinder im selben Alter (13, 16, 27). Diese neurologischen Störungen und Veränderungen sind irreversibel (6).

Motorische Kontrolle

Die Patienten haben durch die MCT8-Defizienz keine bzw. eine lebenslang eingeschränkte Muskelkontrolle, die bei fast allen Patienten zu Hypotonie (verminderter Muskeltonus), Dystonie (unwillkürliche und übermäßige Muskelaktivität, die Muskelkrämpfe und -kontraktionen verursacht) und Spastizität (anormaler Anstieg des Muskeltonus oder Steifheit der Muskeln) führt. Viele Patienten entwickeln zudem eine spastische Dyskinesie oder Epilepsie (15). Diese Störungen beeinträchtigen eine normale Bewegung und führen dazu, dass die meisten MCT8-Defizienz Patienten nie selbstständig sitzen, stehen oder gehen können. Die MCT8-Defizienz ist zudem bereits ab dem Säuglingsalter mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Kopfkontrolle verbunden. Patienten, die ihren Kopf nicht kontrollieren können, haben beispielsweise aufgrund von Schluckstörungen (Dysphagie) Schwierigkeiten beim Essen, erhöhten Speichelfluss und dadurch auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Aspiration, welche in Folge zu Lungeninfektionen bzw. Aspirationspneumonien führen kann (4). Daher hat eine fehlende Kopfkontrolle erhebliche Auswirkungen auf Gesundheit und Überlebensprognose.

Kognition

Betroffene mit MCT8-Defizienz weisen von Lebensbeginn an erhebliche neurokognitive Beeinträchtigungen auf (15). Der Mangel an T3 im Gehirn hat tiefgreifende Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung. Somit befinden sich viele erwachsene MCT8-Defizienz Patienten in einem frühkindlichen Entwicklungsstadium (15), es mangelt bereits an grundlegender verbaler Kommunikation (28).

Krankheitslast, Prognose und Mortalität

Die MCT8-Defizienz hat drastische Auswirkungen auf die Lebenserwartung der Patienten, die Prognose ist schlecht (1). Das mediane Gesamtüberleben ist mit etwa 35 Jahren stark verkürzt, wobei etwa 30 % der Patienten bereits im Kindesalter versterben (1). Die häufigsten Todesursachen sind pulmonale Infektionen durch Aspiration und plötzliche Tode, die

wahrscheinlich durch die Thyreotoxikose und den Hypermetabolismus bedingten kardiovaskuläre Pathologien auftreten. Besonders gefährdet sind Patienten mit mangelnder Kopfkontrolle (insbesondere im Alter von 1,5 Jahren) und Patienten mit Untergewicht (1).

Die MCT8-Defizienz ist eine komplexe Krankheit mit vielfältigen, patientenindividuellen Symptomen und funktionellen/muskulären sowie kognitiven Beeinträchtigungen, die eine starke Belastung für die Betroffenen, aber auch für ihre Betreuer darstellt (26). Die Patienten benötigen in den meisten Fällen eine lebenslange und umfangreiche 24-Stunden-Betreuung und Pflege. Dadurch ist die Krankheitslast bei MCT8-Defizienz sowohl für die Patienten als auch für die Familie und das pflegende Personal sehr hoch. Patienten mit MCT8-Defizienz haben komplexe Bedürfnisse, die eine multidisziplinäre Betreuung durch verschiedene Spezialisten und unterstützende Therapien erfordern (26). Ältere Patienten sitzen in fixierenden Pflegerollstühlen und können nicht mit ihrem Umfeld kommunizieren (15). Das Erlernen von Sprache sowie die motorische und kognitive Entwicklung gehören zu den essenziellen Meilensteinen in der Entwicklung eines Menschen und Voraussetzung für das eigenständige Leben in einem Sozialverband. Insbesondere ist eine gute Kommunikation für chronisch kranke Patienten wichtig, um ihre Gefühle auszudrücken und es den Pflegekräften und Familien zu ermöglichen, sie nach ihren Bedürfnissen zu unterstützen. Einige nonverbale Personen können sich mit Handzeichen, Zeichen und Bildern verständigen. Patienten mit MCT8-Defizienz haben jedoch motorische Beeinträchtigungen und die meisten Patienten sind nur sehr eingeschränkt in der Lage, Handzeichen zu verwenden, um auf sich aufmerksam zu machen oder auf etwas zu zeigen, selbst wenn sie die erforderlichen kognitiven Fähigkeiten dazu haben (28, 29). Sowohl Kinder als auch erwachsene Patienten haben daher eine drastisch reduzierte Lebensqualität, da sie aufgrund mangelnder Fähigkeiten nicht an den ihrem Alter entsprechenden sozialen Aktivitäten teilnehmen können (15, 30). Eine internationale, prospektive Registerstudie, die die Elternperspektive zu den komplexen Bedürfnissen bei Patienten mit MCT8-Defizienz zusammenfasst, zeigt, dass insbesondere Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, dem Ernährungszustand/ dem schnellen Gewichtsverlust und die Schlaflosigkeit der Patienten das Hauptproblem in der Pflege sind (26). Ebenso machen diese Erfahrungsberichte von Eltern deutlich, wie stark belastend die Erkrankung für die betroffenen Jungen bzw. Männer und deren Familien ist (26): Die MCT8-Defizienz schränkt Patienten in allen Aspekten ihres Lebens erheblich ein, ein autonomes Leben ist unmöglich (15).

Diagnose

Ein Verdacht der MCT8-Defizienz bestätigt sich zunächst durch den Nachweis des veränderten Schilddrüsenhormonspiegels im Serum. Dabei deuten ein vor allem erhöhter T3-Spiegel, aber auch ein niedrig bis normaler T4-Spiegel und somit ein gesteigertes Verhältnis von T3 zu T4 im Serum und ein normaler bis leicht erhöhter Spiegel des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) auf eine MCT8-Defizienz hin. Bestätigt sich der Verdacht, wird die Diagnose durch molekulargenetische Tests für den Nachweis einer Variante des *SLC16A2*-Gens abgesichert (27, 31). Wie oben beschrieben, entstehen die irreversiblen motorischen und kognitiven Schädigungen bereits im pränatalen sowie im Säuglings- und Kleinkindalter bis zu etwa zweieinhalb Jahren. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist daher von besonderer Bedeutung. Laut einer retrospektiven Kohortenstudie zum natürlichen Krankheitsverlauf der MCT8-

Defizienz liegt das mediane Alter bei Einsetzen erster Symptome bei 4 Monaten und das mediane Alter bei Diagnosestellung bei 24 Monaten, d. h. nachdem sich die Symptome bereits manifestiert haben (1).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Tiratricol (Emcitate®) sind Patienten mit MCT8-Defizienz-bedingter peripherer Thyreotoxikose ab der Geburt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Derzeitige Behandlung der MCT8-Defizienz

Die MCT8-Defizienz gilt als ultra-seltene Erkrankung, es existieren keine deutschen medizinischen Leitlinien zur Behandlung. Seit 2024 besteht 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 (31). Die Versorgungssituation der Patienten wurde auf Basis der europäischen Leitlinie, von Publikationen, Übersichtsarbeiten, Erfahrungsberichten von deutschen Experten sowie dem nationalen Protokoll zur Diagnose and Behandlung der MCT8-Defizienz in Frankreich zusammengefasst (12, 31).

Derzeit gibt es keine spezifisch für MCT8-Defizienz zugelassene und effektive Behandlungsoption. Es bestehen jedoch Therapieempfehlungen in der neuen europäischen Leitlinie der ETA, die bereits Tiratricol auch ohne bestehende Zulassung zur Erstlinien- und Langzeitbehandlung von Patienten mit MCT8-Defizienz empfehlen (31). Betroffene Patienten konnten zuvor lediglich supportiv symptomorientiert behandelt werden. Jede Behandlung der MCT8-Defizienz muss dabei 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 (16). Keine der verfügbaren supportiven Therapien wirkt sich kausal auf die zugrundeliegende Ursache der Symptomatik und den Progress von Patienten mit MCT8-Defizienz aus.

Ohne eine effektive und spezifisch zugelassene Therapie kommen zur Linderung der Symptomatik lediglich unterstützende pharmakologische und therapeutische Maßnahmen infrage (siehe Tabelle 3-1). Diese beinhalten bspw. Rehabilitationstherapien, antispastische, antidystonische und krampflösende Medikamente, Ernährungs-, logopädische, physiotherapeutische und orthopädische Maßnahmen (15, 16). Aufgrund der komplexen Symptomatik benötigen die Patienten ständig eine multidisziplinäre Betreuung und Behandlung

(1, 26, 32). Insbesondere wird die kardiovaskuläre Symptomatik pharmakologisch behandelt, die jedoch auch das Risiko unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Antihypertensiva und potenziellen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sowie die Belastung durch Polypharmazie bei Patienten mit MCT8-Defizienz erhöht (6).

Tabelle 3-1: Mögliche pharmazeutische & therapeutische Maßnahmen für MCT8-Patienten

Symptomatik	Pharmazeutische Maßnahme	Therapeutische Maßnahme
Zentraler T3-Mangel		
Spastizität	Medikamente gegen Spastizität wie Benzodiazepine, Muskelrelaxantien und Schmerzmittel	Beschäftigungstherapie Physiotherapie Orthopädie
Dystonie	Anticholinergika L-DOPA Schmerzmittel	Physiotherapie
Epilepsie	Anfallshemmende Medikamente, wie Carbamazepin und/oder Valproat	Aufklärung von Eltern und Betreuer
Periphere Thyreotoxikose		
Untergewicht/ geringe Gewichtszunahme	Ernährungssonde (PEG/PEJ) bei anhaltenden Problemen	Unterstützung bei der Nahrungs- und Nährstoffaufnahme
Gastrointestinal/ Verstopfungen	Abführmittel, Einläufe, transanale Spülung	Anti-Reflux-Behandlung, z. B. Operation oder endoskopische Behandlung
Hypersalivation/ Tränenfluss	Anticholinergika, wie Glycopyrrolat oder Scopolamin	Keine therapeutische Maßnahme verfügbar
Muskuloskelettale Erkrankungen	Einsatz von Bisphosphonaten nach pathologischen Frakturen bei reduzierter Knochendichte/Osteoporose	Beschäftigungstherapie Physiotherapie Orthopädie Unterstützung bei der Nahrungs- und Nährstoffaufnahme Mobilitätshilfen
Kardiovaskuläre Anomalien	Tachykardie/Bluthochdruck: - Calciumkanalblocker - Betablocker - ACE-Hemmer, wie Enalapril - ARBs wie z. B. Candesartan	Keine therapeutische Maßnahme verfügbar
Schlafstörungen	Melatonin Hydroxyzindichlorhydrat und Cholarhydrat	Schlaftherapie Schlaferziehung
Soziales Management		
Familie/ Betreuer	Keine pharmazeutische Maßnahme verfügbar	Angemessene Sozialarbeit Betreuungskoordination zur Verwaltung mehrerer Termine Genetische Beratung
Quelle: (15, 27, 33) ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB, Angiotensin-Rezeptor-Blocker		

Angesichts des komplexen klinischen Bildes mit gleichzeitigem Schilddrüsenhormonmangel im ZNS und Thyreotoxikose in peripheren Geweben sind pharmazeutische Ansätze, die normalerweise zur Behandlung von Schilddrüsenstörungen eingesetzt werden, einschließlich Hormonsubstitution und thyreostatische Therapien, nicht geeignet oder wirksam und können die klinischen Manifestationen verschlimmern. Im letzten Jahrzehnt wurden mehrere therapeutische Ansätze verfolgt, darunter klassische Schilddrüsenmedikamente, Schilddrüsenhormonanaloga, Genterapien und chemische Chaperone, die Off-label eingesetzt wurden, da es keine Alternativen zur Behandlung von MCT8-Defizienz gab (4, 34). Bisher hat es allerdings keine spezifische und effektive Therapie zur Zulassung geschafft.

Im Off-Label-Use eingesetzte klassische Schilddrüsenmedikamente & Schilddrüsenhormonanaloga

Mangels verfügbarer wirksamer und zugelassener Alternativen wurden synthetische Analoga von Schilddrüsenhormonen, wie Liothyronin (LT3) und Levothyroxin (LT4), die normalerweise zur Behandlung der Hypothyreose eingesetzt werden, getestet. Bei Patienten mit MCT8-Defizienz verschlimmerten diese jedoch die peripheren Symptome und die Analoga hatten keinen Einfluss auf den T3-Mangel im Gehirn (6). Eine weitere Behandlungsstrategie war daraufhin die Verabreichung von LT4 in Kombination mit Propylthiouracil (PTU), um die Umwandlung von T4 in T3 zu blockieren und dadurch die Schilddrüsenhormonparameter im Serum zu normalisieren und die Symptome der peripheren Thyreotoxikose zu lindern. Diese Kombinationstherapie verbesserte nur vereinzelt periphere Symptome und hatte keinen Einfluss auf die neurologischen Symptome (35). Des Weiteren hat die Kombinationstherapie mit LT4 und PTU ein schlechtes Sicherheitsprofil und kann insbesondere zu Leberschäden und -nekrosen bei Kindern und Erwachsenen führen (36). Auch in der europäischen Leitlinie der ETA heißt es dazu, dass in Anbetracht der seltenen, aber potenziell schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen von PTU und der unbekannt Langzeitwirkungen von Schilddrüsenhormonanaloga, die Risiken und der Nutzen solcher Therapien sorgfältig abgewogen werden sollten, insbesondere bei Patienten, deren Leberfunktion bereits gestört ist (31, 37).

Seitdem klar ist, dass MCT8 die zelluläre Aufnahme von Schilddrüsenhormonen in verschiedene Zellen und Neuronen vermittelt, wurden auch thyreomimetische Moleküle (Schilddrüsenhormonanaloga) getestet, die die intrazelluläre Wirkung von Schilddrüsenhormonen unabhängig von MCT8 wiederherstellen. Beispielsweise hat 3,5-Diiodthyropropionsäure (DITPA), ein T3-Analogon, eine direkte Wirkung auf die Deiodinase 1 in der Leber, die zur Senkung erhöhter T3-Konzentrationen im Serum beitragen kann. Die Verabreichung von DITPA hatte bei vier Patienten eine positive Wirkung auf die peripheren Symptome. DITPA normalisierte T3 und TSH und erhöhte die T4-Werte im Serum auf den unteren Normalbereich und konnte dadurch auch den Herzrhythmus verringern. Bei der Bewertung der neurologischen Leistungsfähigkeit wurde jedoch keine oder nur eine sehr geringe Verbesserung festgestellt (38). Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs und des Fehlens zugelassener Therapien findet sich auch DITPA in der 2024 Leitlinie wieder, allerdings mit entsprechend niedrigem Empfehlungsgrad (31).

Folglich sind die Senkung des T3-Spiegels im peripheren Gewebe sowie ein MCT8 unabhängiger Transport adäquate Therapieziele, aufgrund der Komplexität des Schilddrüsenhormonhaushalts bei einer MCT8-Defizienz sind die regulären Schilddrüsenhormon-Präparate allerdings ungeeignet und gleichzeitig nicht zugelassen für MCT8-Patienten.

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 (6). 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 (31).

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 (14). Hier zeigen sich u.a. eine Zunahme des Körpergewichts und eine starke Verbesserung der kardiovaskulären Symptomatik (14). Tiratricol zeigte ein überzeugendes Sicherheitsprofil und eine hohe Verträglichkeit.

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die MCT8-Defizienz gilt als ultra-seltene Erkrankung, d.h. sie tritt weltweit extrem selten auf: Bis 2020 waren lediglich 320 Fälle beschrieben (6). Daten zur Prävalenz und Inzidenz der MCT8-Defizienz sind entsprechend nur unzureichend und nur in sehr geringem Umfang verfügbar.

Für Deutschland existieren keine Studien zur Inzidenz und Prävalenz der MCT8-Defizienz.

Durch die sehr limitierte Datenlage ergibt sich ein entsprechend heterogenes Bild bei der Herleitung der Prävalenz der MCT8-Defizienz. Im Folgenden wird diese heterogene Studienlage beschrieben und darauf basierend die Prävalenz in Deutschland hergeleitet.

In Bezug auf die Inzidenz ist die Datenlage nochmals limitierter. Da es sich bei der MCT8-Defizienz um eine genetische Erkrankung handelt, wird von einer stabilen Inzidenz ausgegangen, die die aktuelle Prävalenzrate aufrechterhält. Evidenzbasierte Angaben zur Inzidenz werden mit angegeben, sofern sie in den entsprechenden Studien genannt werden, finden aus den oben genannten Gründen allerdings keine Berücksichtigung in der Berechnung der GKV-Zielpopulation. Alle Angaben sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mit gewissen Unsicherheiten behaftet.

Herleitung der Prävalenz

Die Prävalenz wurde auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche sowie validierenden Diskussionen mit klinischen Experten hergeleitet. Dabei wurden die folgenden Studien identifiziert:

Tabelle 3-2: Verwendete Literatur zur Herleitung der Prävalenz

Autor	Titel	Jahr
Groeneweg et al. (1)	Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multi-centre cohort study	2020
Visser et al. (39)	Identification, functional analysis, prevalence and treatment of monocarboxylate transporter 8 (MCT8) mutations in a cohort of adult patients with mental retardation	2013

Autor	Titel	Jahr
EMA (40)	Public summary of opinion on orphan designation Tiratricol for the treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome	2018
Frints et al. (41)	MCT8 mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of MCT8 expression	2008
Van Geest et al. (42)	Parent perspectives on complex needs in patients with MCT8 deficiency: an international, prospective, registry study	2024
Grijota-Martínez et al. (6)	MCT8 Deficiency: The Road to Therapies for a Rare Disease	2020
Kubota et al. (43)	A nationwide survey of monocarboxylate transporter 8 deficiency in Japan: Its incidence, clinical course, MRI and laboratory findings	2022
Spaulding (44)	The Allan-Herndon-Dudley Syndrome: How Common Is It, and Does Normalizing Thyroid Function Tests in Such Patients Improve Any Clinical Parameters?	2012

Aufgrund der limitierten Datenlage beziehen sich aktuelle Studien wie z.B. Groeneweg et al. (2020) in ihren Angaben auf in Teilen veraltete Untersuchungen, im Besonderen auf Visser et al. (2013) (1, 39). Visser et al. postulierte 2013, dass eine MCT8-Defizienz eine Ursache für X-chromosomal bedingte mentale Retardierung darstellen kann. Basierend auf dieser Annahme, versucht Visser et al. die Prävalenz der MCT8-Defizienz abzubilden. Anhand der Prävalenz von MCT8-Mutationen in einer einzelnen untersuchten Kohorte leitet Visser et al. eine Prävalenz von 4 % unter X-chromosomal bedingten mentalen Retardierungen ab. Der Anteil aller X-chromosomal bedingten mentalen Retardierungen in der Kohorte wurde auf 10 % geschätzt, es liegt allerdings keine dezidierte Untersuchung zur Bestätigung der X-chromosomal bedingten mentalen Retardierungen in der Kohorte vor. Nach Berechnungen von Groeneweg et al. ergibt sich bei einem Anteil von 4 % der klinisch signifikanten MCT8-Mutationen an den X-chromosomal bedingten mentalen Retardierungen eine Prävalenz von 1:70.000 unter Jungen/Männern und folglich eine Prävalenz von 1:140.000 an der Gesamtbevölkerung (1). Vor dem Hintergrund der sehr wenigen beschriebenen Fälle insgesamt und der Meinung klinischer Experten erscheint diese Prävalenz allerdings deutlich zu hoch. Eine kürzlich aufgesetzte Registerstudie konnte in 4 Jahren (2018-2022) nur 40 Patienten mit MCT8-Defizienz einschließen, wobei nur 27 Patienten aus Europa stammten (26). Des Weiteren gibt die EMA eine Prävalenzrate von < 1:1.000.000 für MCT8-Defizienz an (40, 45).

Die Limitationen der Originalstudie zur Schätzung der Prävalenz werden unter anderem in den Arbeiten von Spaulding et al. diskutiert (44). Zum einen bestanden keine stringenten Einschlusskriterien bzgl. der T3-Spiegel und zum anderen war nicht ersichtlich, welche Begleitmedikation die eingeschlossenen Patienten erhielten (44). Zentral ist allerdings die inadäquate Kernthese, auf der Visser et al. die Schätzung der Prävalenz ableitet. Die Schätzung von 4 % Anteil an MCT8 bedingten X-chromosomal bedingten Retardierungen wird in anderer Literatur mit lediglich 0,4 % angegeben (39, 41, 44). Beide Studien beziehen sich jeweils nur auf eine untersuchte Kohorte, was per se zu großen Unsicherheiten führt. Die o. g. Herleitung führt zu Unsicherheiten um mindestens den Faktor 10, sodass der Anteil an MCT8-Mutationen

an X-chromosomal bedingten mentalen Retardierungen als nicht adäquat für eine verlässliche Schätzung der Populationsgröße im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen wird.

Die aktuell umfangreichste multizentrische Studie zur Prävalenz der MCT8-Defizienz ist eine japanische Studie von Kubota et al. (2022), hier wurden landesweit über 1000 Krankenhäuser nach aktuellen Fällen befragt (43). Die Diagnoseabsicherung erfolgte durch eine umfassende Diagnostik unter Einbezug von u. a. perinataler Anamnese, der Entwicklungsgeschichte, etwaiger MRT-Befunde des Kopfes, neurophysiologischer Befunde, Schilddrüsenfunktionstests und genetischer Testergebnisse. Kubota et al. bestimmt so eine Prävalenz an der Gesamtbevölkerung von 1:1.890.000 und eine Inzidenz von 2,12:1.000.000. Aus Sicht von Egetis stellt diese Herangehensweise eine geeignete Basis für die Schätzung einer Untergrenze dar, da hier der aktuelle Stand der Diagnosen bei einer gleichzeitig geringen Bekanntheit der MCT8-Defizienz in der Ärzteschaft, verlässlich ermittelt wird. Unsicherheiten bzgl. der Übertragbarkeit auf Deutschland bestehen, da es sich um eine ausschließlich japanische Studie handelt. Allerdings konnte keine Studie identifiziert werden, die auf einen Einfluss der Ethnie auf die Prävalenz der MCT8-Defizienz hinweist. Es wird daher angenommen, dass die ermittelte Prävalenzrate weitestgehend auf Deutschland übertragbar ist.

Zusammenfassend ergibt sich eine Prävalenz zwischen 1:1.890.000 und 1:1.000.000. Um der o.g. hohen Unsicherheit Rechnung zu tragen, die sich aus der sehr begrenzten Studienlage ergibt, wird die zunächst gebildete Obergrenze um 50 % angehoben. So ergibt sich eine theoretische neue Obergrenze von 1:666.666 für Deutschland. Dies entspricht aus Sicht von Egetis der bestmöglichen Näherung der tatsächlichen Prävalenz in Deutschland und ist im Einklang mit der Meinung klinischer Experten (40, 43, 45). Zusätzlich wird berücksichtigt, dass zwar die überwiegende Mehrheit der Patienten bedingt durch die erhöhte Schilddrüsenproduktion an einer Thyreotoxikose leiden allerdings schätzungsweise 5 % der Patienten, laut einer retrospektiven Kohortenstudie, keine erhöhten Schilddrüsenwerte aufweisen (1).

Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz und daraus abgeleitete Patientenzahl in Deutschland 2024

	Kubota et al.	EMA	Schätzung Obergrenze
Angegebene Prävalenz in Publikationen	1:1.890.000	1:1.000.000	1:666.666
Patientenzahl mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt	45	85	127
Quelle: (40, 43, 45)			

Unter Einbezug der Bevölkerungszahlen für Deutschland (45, 46) ergibt sich entsprechend eine Spanne von 45-127 Patienten in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet (Tabelle 3-3). Da die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz sehr begrenzt ist, sind die hergeleiteten Zahlen wie o. g. mit großen Unsicherheiten behaftet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tiratricol (Emcitate®)	80 (43-121)	71 (37-106)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Annahme für das epidemiologische Modell

Da es sich um eine genetische Erkrankung handelt, wird von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen. Zur Herleitung der Patientenzahlen wird die angegebene Prävalenzrate der jeweiligen Quellen herangezogen.

Schritt 1: Anteil von klinisch signifikanten MCT8-Mutationen an der Gesamtbevölkerung Deutschlands.

Hierbei werden wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, die entsprechenden Prävalenzen aus den verwendeten Quellen zur Bestimmung der Patientenzahl mit der Gesamtbevölkerung berechnet. In Anbetracht der Größenordnung erfolgte die Berechnung der Obergrenze durch 50 % Aufschlag auf die Angaben der EMA, die Untergrenze bildet die Angabe aus Kubota et al. (40, 43, 45). Die Angaben zur Gesamtbevölkerung von 84.669.326 entstammen den Angaben des Statistisches Bundesamtes (Destatis) zur amtlichen Einwohnerzahl Deutschlands 2024.

Tabelle 3-5: Schätzung der Patienten mit MCT8-Defizienz in Deutschland 2024

	Untergrenze	Mittelwert	Obergrenze
Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt	45	85	127
Quelle: (40, 43, 45)			

Schritt 2: Anteil von MCT8-Patienten mit erhöhten Schilddrüsenwerten.

Von der in Schritt 1 hergeleiteten Schätzung der potenziellen Anzahl an Patienten mit einer MCT8-Defizienz können nun die Patienten abgezogen werden, bei denen eine MCT8-Defizienz vorliegt, aber keinerlei erhöhte Schilddrüsen Werte vorliegen. Die Schätzung über die abziehende Patientenzahl basieren auf der retrospektiven Kohortenstudie von Groeneweg et al (1), wonach 95 % der Patienten erhöhte Schilddrüsenwerte aufweisen.

Tabelle 3-6: Anteil von MCT8-Patienten mit erhöhten Schilddrüsen Werten

	Untergrenze	Mittelwert	Obergrenze
Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt	43	80	121
Quelle: (1)			

Schritt 3: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Jahr 2024 betrug die Zahl der Mitglieder in der gesetzlichen Krankversicherung 74,26 Mio. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergibt sich somit ein Anteil von 87,7 % (46, 47). Wird dieser Anteil nun auf die geschätzte Zahl der MCT8-Patienten übertragen ergibt sich ein Mittelwert von 71 in einem Schwankungsbereich von 37-106.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

	Untergrenze	Mittelwert	Obergrenze
Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt	37	71	106
GKV: Gesetzlicher Krankenversicherung Quelle: (40, 43, 45)			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Da es sich bei der MCT8-Defizienz um eine genetische Erkrankung handelt, wird von einer stabilen GKV-Patientenpopulation in den nächsten 5 Jahren ausgegangen (45).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tiratricol (Emcitate®)	Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	71 (37-106)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt angegeben 3.2.3) heran.

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 (48).

MCT8-Defizienz ist eine ultraseltene Erkrankung für die keine effektive, sichere und spezifisch zugelassene Therapie existiert. 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 (6).

Der Markteintritt von Tiratricol (Emcitate®) 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. Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass für alle 71 Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurde Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz der MCT8-Defizienz basieren auf den Daten der jeweils angegebenen Literatur und Publikationen zu epidemiologischen Studien. Zur Ermittlung des Anteils an GKV-Versicherten in Deutschland wurden die aktuell verfügbaren Bevölkerungszahlen in Deutschland des Statistischen Bundesamts (Stand: 2024) verwendet. Zudem wurden die Angaben des BMG zur Zahl der GKV-Versicherten im Jahresdurchschnitt 2022 (Stand: 18.04.2024) in Deutschland herangezogen (46, 47).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Groeneweg S, van Geest FS, Abaci A, Alcantud A, Ambegaonkar GP, Armour CM, et al. Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):594-605.
2. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1097-142.
3. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-82.
4. Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid Hormone Transporters. *Endocr Rev.* 2020;41(2).
5. Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):241-53.
6. 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.
7. Galliford T. Thyroid hormone action in target cells 2023 [Available from: <https://slideplayer.com/slide/4600022/>].
8. 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.
9. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet.* 2004;364(9443):1435-7.

10. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet.* 2004;74(1):168-75.
11. 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.
12. Filière DéfiScience, Filière BRAIN-TEAM. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndrome de Allan Herndon-Dudley (SAHD) (MCT8 thyroïd hormone transporter). 2020.
13. van Geest FS, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: update on clinical characteristics and treatment. *Endocrine.* 2021;71(3):689-95.
14. 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.
15. 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.
16. van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, Bacos I, Barca D, van den Berg SAA, et al. Long-Term Efficacy of T3 Analogue Triac in Children and Adults With MCT8 Deficiency: A Real-Life Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e1136-e47.
17. Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg.* 2015;2(3):147-57.
18. Morady F, Shen EN, Bhandari A, Schwartz AB, Scheinman MM. Clinical symptoms in patients with sustained ventricular tachycardia. *West J Med.* 1985;142(3):341-4.
19. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(1):24-8.
20. Mireku MO, Cot M, Massougbdjji A, Bodeau-Livinec F. Relationship between Stunting, Wasting, Underweight and Geophagy and Cognitive Function of Children. *J Trop Pediatr.* 2020;66(5):517-27.
21. Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, et al. Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet.* 2005;77(1):41-53.
22. Lademann F, Tsourdi E, Hofbauer LC, Rauner M. Bone cell-specific deletion of thyroid hormone transporter Mct8 distinctly regulates bone volume in young versus adult male mice. *Bone.* 2022;159:116375.
23. Tuchendler D, Bolanowski M. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Res.* 2014;7(1):12.
24. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(4):691-707, vii.
25. American Heart Association. Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. *Circulation.* 2005;112(24_supplement):IV-121-IV-5.
26. van Geest FS, Groeneweg S, Popa VM, Stals MAM, Visser WE. Parent perspectives on complex needs in patients with MCT8 deficiency: an international, prospective, registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023.
27. Sarret C, Oliver Petit I, Tonduti D. Allan-Herndon-Dudley Syndrome. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 (updated 2020).

28. 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.
29. Boardman L, Bernal J, Hollins S. Communicating with people with intellectual disabilities: a guide for general psychiatrists. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2014;20(1):27-36.
30. Yao M, Ma Y, Qian R, Xia Y, Yuan C, Bai G, et al. Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):7.
31. 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).
32. 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.
33. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021;31(3):387-419.
34. Zung A, Sonntag N, Schweizer U, Banne E, Braun D. Glycerol Phenylbutyrate Treatment of 2 Patients With Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2024:dgae146.
35. Wémeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E, d'Herbomez M, Gottrand F, Jansen J, et al. Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2084-8.
36. Wartofsky L. Levothyroxine: therapeutic use and regulatory issues related to bioequivalence. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(6):727-32.
37. Bauer A. MCT8 Deficiency: Attempts to Define Effective Therapy within the Context of Risks and Benefits. *Clinical Thyroidology®.* 2025;37(1):10-3.
38. Verge CF, Konrad D, Cohen M, Di Cosmo C, Dumitrescu AM, Marcinkowski T, et al. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of MCT8 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4515-23.
39. Visser WE, Vrijmoeth P, Visser FE, Arts WF, van Toor H, Visser TJ. Identification, functional analysis, prevalence and treatment of monocarboxylate transporter 8 (MCT8) mutations in a cohort of adult patients with mental retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):310-5.
40. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Tiratricol for the treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome. Stand: 08.01.2018. 2018.
41. Frints SGM, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, Van Esch H, Des Portes V, et al. MCT8 mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of MCT8 expression. *European Journal of Human Genetics.* 2008;16(9):1029-37.
42. van Geest FS, Groeneweg S, Popa VM, Stals MA, Visser WE. Parent Perspectives on Complex Needs in Patients With MCT8 Deficiency: An International, Prospective, Registry Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2024;109(1):e330-e5.
43. 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.

44. Spaulding SW. The Allan–Herndon–Dudley Syndrome: How Common Is It, and Does Normalizing Thyroid Function Tests in Such Patients Improve Any Clinical Parameters? Clin Thyroidol. 2012;24:12-4.
45. Egetis Therapeutics AB. Daten und Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation. 2025.
46. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand 2011 bis 2023 in Deutschland [Stand: 14. Juni 2024]. 2024.
47. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF24BUND - Stand: Aug. 2024. 2024.
48. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation Tiratricol: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 11.03.2025. 2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tiratricol (Emcitate®)	Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt.	Kontinuierlich	365 ²	1 ²	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ¹					
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹Tiratricol 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 und eine zVT wird nicht bestimmt. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>²Laut Produktinformation soll die tägliche Dosis von Tiratricol über den Tag auf ein bis drei Dosen gleichmäßig verteilt geben werden. Zur Vereinfachung der Berechnung und Darstellung wird die Dosis pro Tag als Einzelgabe verabreicht, da eine Verteilung über den Tag keinen Einfluss auf den Verbrauch oder etwaige zusätzliche Kosten hat.</p> <p>Quelle: (1, 2)</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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 zugelassen (1, 3). Laut Produktinformation (Stand: 11.03.2025) wird die Dosierung patientenindividuell durch Titration anhand des T3-Wertes ermittelt (1). Eine Packung Tiratricol enthält 60 Tabletten á 350 µg, wobei die Tabletten in zwei Hälften teilbar sind. Die Behandlung erfolgt dabei kontinuierlich mit 365 Behandlungstagen pro Patienten im Jahr, wobei die tägliche Dosis über den Tag auf ein bis drei Dosen gleichmäßig verteilt geben werden soll.

Da es sich bei Tiratricol um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) handelt und darüber hinaus keine spezifisch zugelassene Therapie für Patienten mit MCT8-Defizienz existiert, werden keine Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht (4).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tiratricol (Emcitate®)	Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt	365	Min.	Min.
			175 µg ²	63.875 µg (3,04 Packungen)
			Max.	Max.
			2.100 µg ²	766.500 µg (36,5 Packungen)
			Mittelwert ³	Mittelwert ³
			875 µg ^{2,3}	319.375 µg (15,21 Packungen) ³
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ¹				
<p>¹Tiratricol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und eine zVT wird nicht bestimmt. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>²Laut Produktinformation soll die tägliche Dosis von Tiratricol über den Tag auf ein bis drei Dosen gleichmäßig verteilt geben werden. Zur Vereinfachung der Berechnung und Darstellung wird die Dosis pro Tag als Einzelgabe verabreicht, da eine Verteilung über den Tag keinen Einfluss auf den Verbrauch oder etwaige zusätzliche Kosten hat.</p> <p>³Basierend auf dem mittleren Verbrauch der TRIAC I Studie mit ca. 2,5 Tabletten pro Tag.</p> <p>MCT8: Monocarboxylat-Transporter-8; Min: Minimum; Max: Maximum; µg: Mikrogramm</p> <p>Quelle: (1, 2)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Tiratricol wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit ermittelt (1, 2).

Die Dosierung und damit der Verbrauch von Tiratricol wird durch das Erreichen des Normbereichs von T3 bestimmt. Es handelt sich hierbei um eine patientenindividuelle Titration mit regelmäßiger Bestimmung der Schilddrüsenhormonwerte in der Einstellungsphase, bis der entsprechende T3-Wert erreicht ist. Diese Titration erfolgt nur in den ersten Schritten der Aufdosierungsphase gewichtsabhängig (Patienten unter 10 kg erhalten eine Startdosis von 175 µg, Patienten über 10 kg erhalten eine Startdosis von 350 µg), die Dosierung in der Dauertherapie richtet sich ausschließlich nach dem T3-Wert.

Die theoretisch mögliche, in der Produktinformation angegebene Minimal- und Maximaldosierung für Tiratricol wurde auf Basis von PK/PD-Daten und dem Sicherheitsprofil ermittelt. Innerhalb dieser theoretischen Spanne wurde zur Annäherung an die klinische Realität der minimale und maximale Verbrauch mittels des tatsächlichen Studienverbrauchs in TRIAC I abgeleitet, um eine belastbarere Einschätzung der Dosierung im klinischen Alltag geben zu können (5). In der Studie bewegte sich der tägliche Verbrauch im Rahmen von 0,5 bis 6 Tabletten täglich, die kontinuierlich eingenommen werden. Diese so ermittelte Spanne entspricht ebenfalls den Erfahrungen außerhalb der klinischen Studien (1, 5).

Eine Packung Tiratricol enthält 60 Tabletten á 350 µg, wobei die Tabletten in zwei Hälften teilbar sind. In der Studie TRIAC I betrug die minimal gegebene Dosis in der Dauertherapie nach Titration 0,5 Tabletten oder 175 µg, und die maximale Dosis 2100 µg oder sechs Tabletten pro Tag und ein mittlerer Verbrauch von 2,5 Tabletten (5). Zwar wird in der Produktinformation zusätzlich ein medianer Verbrauch von zwei Tabletten pro Tag angegeben. Da die Angabe des medianen Verbrauchs für eine Schätzung des tatsächlichen Verbrauchs Ungenauigkeiten aufweisen, wird im Folgenden der mittlere Verbrauch, wie er sich aus dem Gesamtverbrauch in der TRIAC I Studie errechnet, angegeben. Dies führt zu einem Jahresverbrauch von 63.875 µg bis 766.500 µg bzw. ca. 3,04 bis 36,5 Packungen, wobei der Durchschnittsverbrauch bei 319.375 µg oder 15,21 Packungen liegt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tiratricol (Emcitate®)	60 Tabletten pro Packung AVP: 15.415,68 €	14.536,81 € ²
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ¹		
¹ 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 und eine zVT wird nicht bestimmt. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. ² Abzüglich; 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V und 7,00 % (877,10 €) Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis Quelle: (1, 2)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-11 aufgeführten Kosten basieren auf den Apothekenabgabepreisen für Packungsgrößen.

Für die Berechnung der Kosten wurden sowohl der Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 und 1a des SGB V als auch der Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V vom Apothekenabgabepreis abgezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tiratricol (Emcitate®)	Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt.	Quantitative Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone, Freies Trijodthyronin (fT3) (EBM 32321)	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ¹				
¹ 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 und eine zVT wird nicht bestimmt. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. fT3: Freies Trijodthyronin; MCT8: Monocarboxylat-Transporter-8; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1, 2, 6)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben in der Produktinformation von Tiratricol (Stand: 11.03.2025) in Abschnitt 4.2. und 4.4 (1). Die T3-Werte sollen zu Beginn der Behandlung und im Rahmen der Aufdosierungsphase regelmäßig bestimmt werden. Zusätzlich werden im Laufe der Erhaltungstherapie weitere Bestimmungen des T3-Wertes zur neuen Anpassung der Dosierung oder als Routinekontrolle notwendig.

Die tatsächliche Anzahl an notwendigen T3-Bestimmungen ist patientenindividuell unterschiedlich. Aus Erfahrungen der TRIAC I Studie und Folgebeobachtungen werden in der Regel zum Erreichen des angestrebten T3-Normbereichs 34 Messungen des T3 in der Aufdosierungsphase durchgeführt, in der Erhaltungstherapie findet die regelhafte Bestimmung des T3 Spiegels etwa zwei Mal jährlich statt. Vor dem Hintergrund der formalen Vorgaben der Produktinformation und der patientenindividuellen Unterschiede in der klinischen Praxis, wird in Bezug auf die Anzahl der Bestimmungen des T3-Wertes sowohl in der Aufdosierungsphase als auch in der Dauertherapie eine nicht-quantifizierte Einstufung als patientenindividuell als am besten geeignet angesehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone, Freies Trijodthyronin (fT3) (EBM 32321)	3,70 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Produktinformation von Tiratricol (Stand: 11.03.2025) entnommen (1). Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem Onlinekatalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 2. Quartal 2025 (6).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tiratricol (Emcitate®)	Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt.	Quantitative Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone, Freies Trijodthyronin (fT3) (EBM 32321)	Patientenindividuell
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ¹			
¹ 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 und eine zVT wird nicht bestimmt. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. fT3: Freies Trijodthyronin; MCT8: Monocarboxylat-Transporter-8; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1, 2, 6)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tiratricol (Emcitate®)	Patienten mit peripherer Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ab der Geburt.	Min.	Min.	Min.	Min.
		44.216,13 €	-	-	44.216,13 €
		Max.	Max.	Max.	Max.
		530.593,57 €	-	-	530.593,57 €
		Mittelwert ²	Mittelwert ²	Mittelwert ²	Mittelwert ²
221.080,65 €	-	-	221.080,65 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ¹					
¹ 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 und eine zVT wird nicht bestimmt. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. ² Basierend auf dem mittleren Verbrauch der TRIAC I Studie mit ca. 2,5 Tabletten pro Tag. MCT8: Monocarboxylat-Transporter-8; Min: Minimum; Max: Maximum Quelle: (1, 2)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tiratricol (Emcitate®) ist die erste und einzige zugelassene Therapie für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8)(Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt (1). Grundsätzlich steht die Behandlung allen Patienten der Zielpopulation, wie im Abschnitt 3.2.4 beschrieben, zur

Verfügung. Allerdings können verschiedene Faktoren den tatsächlichen Versorgungsanteil beeinflussen.

Therapieabbrüche

In der TRIAC I brachen sechs Patienten von 46 eingeschlossenen Patienten (ca. 13 %) die Behandlung mit Tiratricol ab. Zwei Patienten brachen auf Wunsch des Betreuers ab (einer wegen der langen Reisezeit zum Studienzentrum, einer wegen schwerer Komorbidität). Ein Patient fehlte in der Nachverfolgung, bei einem Patienten wurde die Therapie wegen mangelnder Compliance abgebrochen, bei einem anderen Patienten wegen der Entwicklung einer Basedow-Krankheit und bei einem Patienten wurde die Therapie durch Tod aufgrund einer Sepsis abgebrochen. Es wird entsprechend davon ausgegangen, dass sich Therapieabbrüche nicht wesentlich auf den Versorgungsanteil auswirken.

Diagnose

Die Diagnosestellung von Thyreotoxikose in Patienten mit MCT8-Defizienz im Frühstadium kann aufgrund der Komplexität des Krankheitsbilds und der Seltenheit der Erkrankung erschwert sein. Insbesondere ohne familiäre Hinweise in der Anamnese kann dies zu einer geringeren Erfassung von Patienten führen, was den Versorgungsanteil reduzieren kann.

Versorgungsbereich

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit seltenen genetischen Störungen wie MCT8-Mangel haben. Gemäß Produktinformation kann Tiratricol sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich eingesetzt werden.

Kontraindikationen

Tiratricol ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in der Produktinformation (Abschnitt 6.1) aufgeführten Bestandteile. Es wird davon ausgegangen, dass diese Kontraindikationen den Versorgungsanteil nicht signifikant einschränken.

Insgesamt lässt sich der tatsächlich erwartbare Versorgungsanteil aufgrund der genannten Faktoren nicht präzise quantifizieren. Es wird aufgrund des erheblichen therapeutischen Bedarfs davon ausgegangen, dass der tatsächliche Versorgungsanteil nicht wesentlich eingeschränkt ist.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Durch die fehlende Möglichkeit, die zu erwartenden Versorgungsanteile quantitativ exakt zu ermitteln, lässt sich deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht bestimmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung und zum Therapieschema stammen aus der Produktinformation sowie der Studie TRIAC I (1, 5). Die Berechnung der aktuellen Therapiekosten basiert auf den Preisen der Online-Version der Lauer Taxe.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. Egetis Therapeutics AB. Daten und Berechnung zu den Kosten der Therapie für die GKV. 2025.
3. 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.
4. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Tiratricol for the treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome. Stand: 08.01.2018. 2018.

5. Erasmus Medical Center. Clinical Study Protocol. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The TRIAC trial. 2014.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2025. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation des Arzneimittels Emcitate (Stand: 11. März 2025) entnommen (1).

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 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

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 3-16: 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 2 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 3-17: 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

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 3-16 oder Tabelle 3-17). 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 T3Werts 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 T3Werts 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 Darzebene 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 Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

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 Alpträume (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 3-18: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit Angstzustände Alpträume 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang II des EPAR handelt es sich bei Emcitate um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (1).

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss die erforderlichen Pharmakovigilanz-Maßnahmen und Interventionen durchführen, die im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) in Modul 1.8.2 der Genehmigung für das Inverkehrbringen und in allen vereinbarten späteren Aktualisierungen des RMP aufgeführt sind. Ein aktualisierter RMP ist vorzulegen:

- auf Verlangen der Europäischen Arzneimittelagentur;
- bei jeder Änderung des Risikomanagementsystems, insbesondere aufgrund neuer Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Profiles führen können, oder aufgrund des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (Pharmakovigilanz oder Risikominderung).

Die Angaben entstammen der Produktinformation, Annex II D (Stand: 11. März 2025) (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung entstammen der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

V.1 Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-19: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsaspekten

Sicherheitsaspekt	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Verwendung bei Säuglingen (≤ 1 Jahr)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Informationen in SmPC-Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen</p> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus: Keine</p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel unter Aufsicht eines Facharztes</p>
Langfristige Sicherheit (einschließlich, aber nicht beschränkt auf langfristige Auswirkungen auf Skelettmuskeln, Muskeln und Herz)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Informationen in SmPC-Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus: Keine</p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel unter Aufsicht eines Facharztes</p>

V.2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Die in Teil V.1 beschriebenen routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung reichen aus, um die Sicherheit des Arzneimittels zu gewährleisten.

Wegfall zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung:

Nicht anwendbar.

V.3 Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-20: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsaspekten

Sicherheitsaspekt	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Verwendung bei Säuglingen (≤ 1 Alter von einem Jahr)	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Informationen in SmPC-Abschnitt 4.8 Verschreibungspflichtige Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung im Rahmen der routinemäßigen PSUR/PBRER-Berichterstattung. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Laufende langfristige Triac-Studie II, einschließlich Teil-II-Erweiterung.</p>
Langfristige Sicherheit (einschließlich, aber nicht beschränkt auf langfristige Auswirkungen auf Skelettmuskeln, Muskeln und Herz)	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Informationen in SmPC-Abschnitten 4.8 und 5.1 Verschreibungspflichtige Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung im Rahmen der routinemäßigen PSUR/PBRER-Berichterstattung. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Laufende langfristige Triac-Studie II, einschließlich Teil-II-Erweiterung.</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden der Produktinformation (Stand: 11. März 2025) (1) und dem Risk-Management-Plan (2) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. European Medicines Agency (EMA). EPAR: EU Risk Management Plan (RMP) for Emcitate (tiratricol). 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Dosiseinstellung und Titration	S. 2, Abschnitt 4.2. „Die Dosierung von Emcitate sollte bei jedem Patienten auf der Grundlage der Schilddrüsenhormonspiegel titriert werden.“	ja
2	Dosiseinstellung und Titration	S. 2, Abschnitt 4.2. „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.“	ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Dosiseinstellung und Titration	S. 2, Abschnitt 4.2. „Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung (Verbesserung klinischer Parameter) weiter angepasst werden.“	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlicher Leistungen wurde die Produktinformation von Tiratricol (Emcitate) mit dem Stand vom 11. März 2025 herangezogen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2025/Quartal 2 verwendet(2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation Tiratricol: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 11.03.2025. 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2025. 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatendatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	Triac Trial I	Clinical trials; NCT02060474(1)	Beendet		Ja	(2)	46	3
2	Triac Trial II	Clinical trials; NCT02396459(3)	laufend	13.05.2024	Nein	(4)	22	4
3	EMC Cohort study	NA ^b (5)	Beendet		Nein	(6)	67	4
4	ReTRIAC t	Clinical trials; NCT05579327(7)	Rekrutierend		Nein	(8)	16	0
Gesamt							151	11
In Prozent (%)								7,28 %
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ^b Retrospektive Studie, kein Eintrag in einem Studienregister vorhanden, Studie wurde nicht von Egetis Therapeutics AB durchgeführt, Anteil deutscher Patienten basiert auf Kommunikation mit dem EMC								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. Thyroid Hormone Analog Therapy of Patients With Severe Psychomotor Retardation Caused by Mutations in the MCT8 Thyroid Hormone Transporter: The Triac Trial. 2014.
2. Egetis Therapeutics AB. TRIAC I - Country demographics - Safety analysis set. 2025.
3. Tiratricol Treatment of Children with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Triac Trial II [Internet]. 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02396459>.
4. Egetis Therapeutics AB. Clinical Study Report: Tiratricol treatment of children with Monocarboxylate Transporter 8 deficiency: Triac Trial II. 2024.
5. 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.
6. Egetis Therapeutics AB. Technical Report for the EMC Cohort Study Additional Analyses. 2023.
7. ClinicalTrials.gov. Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males With Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05579327>. 2022.
8. Egetis Therapeutics AB. Clinical Study Protocol - Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency): A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study (ReTRIACt). 2022.