

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tiratricol (Emcitate[®])

Rare Thyroid Therapeutics International AB

Modul 4 A

Monocarboxylat-Transporter-8 (MCT8)-Defizienz

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	27
4.2.1 Fragestellung	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	40
4.2.5.3 Meta-Analysen	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	55
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	61
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	66
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	69

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	73
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	74
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	75
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	77
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	77
4.3.2.3.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.2.3.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	80
4.3.2.3.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	81
4.3.2.3.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.6	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	83
4.3.2.3.7	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	98
4.3.2.3.7.1	Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.7.2	Herzfrequenz und Blutdruck – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.7.3	Körperliche Entwicklung – weitere Untersuchungen.....	115
4.3.2.3.7.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	122
4.3.2.3.7.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	127
4.3.2.3.8	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	127
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	128
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	128
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	129
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	140
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	140
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	140
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	140
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	141
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	141

4.6 Referenzliste.....	142
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	146
Anhang 4-B Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	149
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	151
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	152
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	155
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	158

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	13
Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte zu TRIAC I....	15
Tabelle 4-3: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie TRIAC I einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 4-4: Empfohlenes Dosistitrationsschema bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr.....	28
Tabelle 4-5: Empfohlenes Dosistitrationsschema bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg.....	29
Tabelle 4-6: Titrierte Erhaltungsdosis nach Altersgruppen in der Studie TRIAC I.....	29
Tabelle 4-7: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
Tabelle 4-8: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte zu TRIAC I....	41
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	68
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	68
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	71
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	72
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	72
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	74
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-41: Empfohlenes Dosistitrationsschema bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr.....	90

Tabelle 4-42: Empfohlenes Dosistitrationsschema bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg.....	91
Tabelle 4-43: Titrierte Erhaltungsdosis nach Altersgruppen in der Studie TRIAC I.....	91
Tabelle 4-44: Medikation zu Studienbeginn in der Studie TRIAC I (Safety Set)	92
Tabelle 4-45: Begleitmedikation in der Studie TRIAC I (Safety Set)	93
Tabelle 4-46: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte.....	98
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-48: Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline	100
Tabelle 4-49: Veränderung der TSH-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline ..	103
Tabelle 4-50: Veränderung der freien T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline	104
Tabelle 4-51: Veränderung der totalen T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline	106
Tabelle 4-52: Veränderung der reversen T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline	107
Tabelle 4-53: Veränderung der Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)- Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline	109
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Herzfrequenz und Blutdruck – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-55: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline	111
Tabelle 4-56: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline.....	112
Tabelle 4-57: Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline.....	113
Tabelle 4-58: Operationalisierung der körperlichen Entwicklung – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-59: Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score)	116
Tabelle 4-60: Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)	117
Tabelle 4-61: Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score)	118
Tabelle 4-62: Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)	119
Tabelle 4-63: Veränderung des BMI im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score)	120
Tabelle 4-64: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-65: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Studien TRIAC I, die bis zum Ende des Auswertungszeitraum auftraten.....	123

Tabelle 4-66: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten, nach SOC und PT	124
Tabelle 4-67: Häufige schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten, nach SOC und PT	125
Tabelle 4-68: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten, nach SOC und PT	125
Tabelle 4-69: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten und unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten, nach SOC und PT	126
Tabelle 4-70: Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten.....	126
Tabelle 4-71: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie TRIAC I einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	130
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	140
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	156
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRIAC I	159

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Serum-T3 Spiegel, Veränderung zur Baseline bis Monat 12 pro Patient	21
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	66
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 5: Serum-T3 Spiegel, Veränderung zur Baseline bis Monat 12 pro Patient	102
Abbildung 6: Serum-T3 Spiegel, Veränderung zur Baseline bis Monat 12 pro Patient	134

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
BMI	Body-Mass-Index
bpm	Schläge pro Minute (engl. beats per minute)
BSC	Best-Supportive-Care
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DIO1	Typ-I-Deiodinase
dl	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
fT4	Freies Thyroxin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMFM-88	Gross Motor Function Measure-88
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intent-to-Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
Log	Logarithmisch
m	Meter
Max	Maximum
MCT8	Monocarboxylat Transporter 8
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum

mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
mU	Milli-Unit
N	Anzahl der Patienten im Analysesatz
n	Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
pmol	Picomol
PT	Bevorzugter Begriff (engl. Preferred Terms) nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
rT3	Reverses Trijodthyronin
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SIRS	Systemisches Entzündungsreaktionssyndrom
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VABS-II	Vineland Adaptive Behavior Scales, 2 nd Edition
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization

z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Tiratricol (Emcitate®) ist zugelassen für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8)(Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt (1). Bei Tiratricol handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung (Orphan Drug), ein Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt als belegt (2).

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung stellt den medizinischen Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Tiratricol (Emcitate®) dar.

Datenquellen

Die Literaturrecherchen und Studienregistersuchen, die in Abschnitt 4.3.2.3.1 dokumentiert sind, führten zur Identifizierung der Studie TRIAC I als bewertungsrelevante Studie.

Die Studie TRIAC I ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase IIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Tiratricol-Behandlung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten jeglichen Alters zu untersuchen. Die Patienten erhielten Tiratricol in Verbindung mit Best-Supportive-Care (BSC).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen. Eine genaue Ausführung der Kriterien der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 zu finden:

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Patienten mit MCT8-Defizienz	Abweichende Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Tiratricol gemäß Fachinformation	Abweichende Prüfintervention
A3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	-
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und/oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische randomisiert kontrollierte Studie • Offene, einarmige Studien • Interventionelle Untersuchungen 	Tierexperimentelle Studien, <i>in vitro</i> -Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A6	Studiendauer	≥ 12 Monate	Abweichende Studiendauer
A7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
A8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht Deutsch oder Englisch

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

MCT8-Defizienz ist eine extrem seltene Erkrankung. 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.

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 (3). Dabei wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet formal Best-Supportive-Care (BSC) als derzeitiger Versorgungsstandard in der Behandlung von MCT8-Defizienz Patienten definiert.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Emcitate® (Tiratricol) bei Kindern und Erwachsenen mit MCT8-Defizienz in der Phase II-Studie TRIAC I untersucht.

Studienqualität

Die Studie TRIAC I ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase IIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Tiratricol-Behandlung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten jeglichen Alters zu untersuchen. Die Patienten erhielten Tiratricol in Verbindung mit Best Supportive Care. Bei einer Kohorte von Patienten folgte auf die 12-monatigen Studienphase eine entsprechender Verlängerungszeitraum der Behandlung von bis zu 3,5 Jahren. Da es sich bei Studie TRIAC I um eine offene, einarmige Studie handelt, muss von einem gewissen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Evidenzstufe

Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA wird die Studie TRIAC I der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet. Randomisierte, direkt vergleichende Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tiratricol sind aufgrund der extrem seltenen Erkrankung für das Anwendungsgebiet nicht verfügbar.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Endpunkte sind im Indikationsgebiet der MCT8-Defizienz von hoher Validität. In der Studie TRIAC I wurde die Krankheitsschwere und die Symptomatik der Patienten mithilfe verschiedener Endpunkte erfasst. Eine ausführliche Darstellung der Patientenrelevanz und Validität der erhobenen Endpunkte ist im Abschnitt 4.2.5.2 „Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien“ beschrieben.

Die Tabelle 4-8 zeigt eine Übersicht der im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus der Studie TRIAC I.

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte zu TRIAC I

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben
Morbidität	Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum	Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der TSH-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der freien T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der totalen T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der reversen T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
	Weitere Hormonparameter	Marker für den gewebespezifischen Schilddrüsenstatus: Veränderung der Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
	Herzfrequenz und Blutdruck	Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline.
		Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline
	Körperliche Entwicklung	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten (Z-Score)
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)		
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score)		

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
		Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)
		Veränderung des BMI im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score)
Sicherheit	Inzidenz von UE und SUE	Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad
		Auftreten von SUE
		Auftreten von UE, die zum Tod führen
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen
BMI: Body-Mass-Index; MCT8: Monocarboxylat Transporter 8; SHBG: Sex Hormone Binding Globulin; T3: Trijodthyronin; T4: Thyroxin; TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Eine Reduktion des T3-Spiegels ist das zentrale Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz Patienten. Die Dysregulation der Schilddrüsenhormone führt zu dem komplexen und schwerwiegenden klinischen Bild der MCT8-Defizienz. Der T3-Spiegel ist dabei der zentrale klinisch relevante Parameter, sowohl in der kontinuierlichen Beurteilung der Thyreotoxikose als auch in der Therapiesteuerung (4). Die Schilddrüsenhormonparameter im Serum wurden mit Hilfe von standardisierten, validierten Labortests gemessen.

Weitere wichtige Parameter der Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz Patienten sind die Herzfrequenz und der Blutdruck. Die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck wurden im Rahmen der Kontrollbesuche in der Studie TRIAC I in der Abteilung für Kardiologie vom Prüfarzt gemessen. Die Messung beinhaltete: ein EKG zur Untersuchung auf Herzrhythmusstörungen, Tachykardie und frühere Herzinfarkte; eine ambulante 24-Stunden-Herzüberwachung zur Feststellung von Herzrhythmusstörungen; ein transthorakaler Herzultraschall zur Beurteilung der Herzgröße und -funktion. gemessen.

Des Weiteren wurde in der Studie TRIAC I der Behandlungseffekt von Tiratricol mittels Erhebung der Körpergröße und Körpergewicht sowie Body-Mass-Index (BMI) anhand von Z-Scores bestimmt (5). Der Z-Score gibt an, wie stark das Körpergewicht, die Körpergröße oder der BMI der MCT8-Patienten im Vergleich zum altersabhängigen Durchschnittsgewicht der Normalbevölkerung abweicht. Die Messung des Körpergewichts erfolgt anhand klinisch anerkannter und standardisierter Methoden, welche kalibriert, valide, objektiv und reproduzierbar sind. Durch die Verwendung des altersabhängigen Z-Scores für das Körpergewicht besteht zudem keine Verzerrung der Ergebnisse durch den natürlichen Wachstumsprozess von Kindern und Jugendlichen.

Die Sicherheit von Tiratricol wurde standardisiert, valide und transparent anhand der Inzidenz unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bestimmt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tiratricol (Emcitate®) ist zugelassen für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8)(Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt und erhielt am 08. Januar 2018 den Status als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Designation) (1, 2). Die EU-Zulassung erfolgte am 12. Februar 2025 und bestätigte die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Tiratricol (1, 6, 7).

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 (8).

Die relevanten Ergebnisse aus der Studie TRIAC I zur Ableitung des Zusatznutzens von Tiratricol sind in Tabelle 4-71 tabellarisch zusammengefasst und werden im Folgenden beschrieben.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie TRIAC I einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
<i>Todesfälle</i>		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.	
Morbidität		
<i>Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum</i>		
Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 323,44 (100,83) ng/dl 4,97 (1,55) nmol/l Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 118,26 (44,63) ng/dl 1,82 (0,69) nmol/l Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -205,18 (101,62) ng/dl 95 %-KI = -235,71; -174,65 p-Wert^a = <0,0001 -3,15 (1,56) nmol/l	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	95 %-KI = -3,62; -2,68 p-Wert^a = <0,0001	
Herzfrequenz und Bluthochdruck		
Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline.	Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 107,11 (8,36) mmHg Monat 12 (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 103,03 (10,36) mmHg Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): -4,09 (11,62) mmHg 95 %-KI = -8,08; -0,10 p-Wert^a = 0,0451	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 63,66 (8,90) mmHg Monat 12 (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 62,94 (9,77) mmHg Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): -0,71 (11,68) mmHg 95 %-KI = -4,73; 3,30 p-Wert^a = 0,7198	
Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): 112,44 (23,13) bpm Monat 12 (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): 103,50 (16,99) bpm Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): -8,94 (19,07) 95 %-KI = -15,59; -2,29 p-Wert^a = 0,0100	
Körperliche Entwicklung		
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten (Z-Score ^b)	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -2,85 (1,90) Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -2,63 (1,74) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 0,22 (0,77) 95 %-KI = -0,01; 0,45 p-Wert^a = 0,0580	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-	Baseline (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,46 (1,79) Monat 12 (n/N = 36/45)	

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Score ^{c)}	Mittelwert (SD): 0,96 (1,70) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,51 (0,76) 95 %-KI = 0,25; 0,76 p-Wert^a = 0,0003	
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score ^{b)})	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -1,96 (1,58) Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -1,98 (1,47) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 0,02 (0,53) 95 %-KI = -0,18; 0,14 p-Wert ^a = 0,8127	
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score ^{c)})	Baseline (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,29 (1,16) Monat 12 (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,59 (1,26) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 36/45) Mittelwert (SD): 0,29 (0,62) 95 %-KI = 0,08; 0,50 p-Wert^a = 0,0078	
Veränderung des BMI ^d im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score ^{b)})	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -2,35 (2,55) Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -2,09 (2,51) Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 0,25 (1,41) 95 %-KI = -0,17; 0,68 p-Wert ^a = 0,2348	
Sicherheit		
Inzidenz von UE und SUE		
Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad	N=46 Unerwünschte Ereignisse (UE): 43 (93,5 %) Nicht schwere UE: 41 (89,1 %) Schwere UE: 12 (26,1 %)	Kein größerer Schaden
Auftreten von SUE	Schwerwiegende UE (SUE): 18 (39,1 %) SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation: 0 (0,0 %)	
Auftreten von UE, die zum Tod führen	UE, die zum Tod führten: 1 (2,2 %)	

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen	SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: 1 (2,2 %)	
<p>Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Analysesatz.</p> <p>a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.</p> <p>b: Z-Scores wie aus dem TNO Groecalculator übernommen.</p> <p>c: Der MCT8 Z-Score ist ein altersbereinigter Z-Score im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz (4). Für Patienten, die älter als 18 Jahre sind, wurden keine Z-Scores abgeleitet.</p> <p>d: Der BMI-Z-Score basiert auf dem Geburtsdatum des Patienten, dem Datum der Untersuchung, der Ethnie, der Körpergröße und dem Körpergewicht.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; MCT8: Monocarboxylat Transporter 8; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; T3: Trijodthyronin</p>		

Morbidität

Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum

MCT8 ist ein ubiquitär exprimierter Schilddrüsenhormontransporter, der die intrazelluläre Bioverfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen durch die Plasmamembran vor allem in der Schilddrüse, der Leber, den Nieren und im Gehirn steuert (9). Die MCT8-Defizienz ist primär durch eine Störung der Homöostase der Schilddrüsenhormone gekennzeichnet und manifestiert sich in einem niedrigen zerebralen T3-Spiegel und einem erhöhten peripheren T3-Spiegel im Serum (10).

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

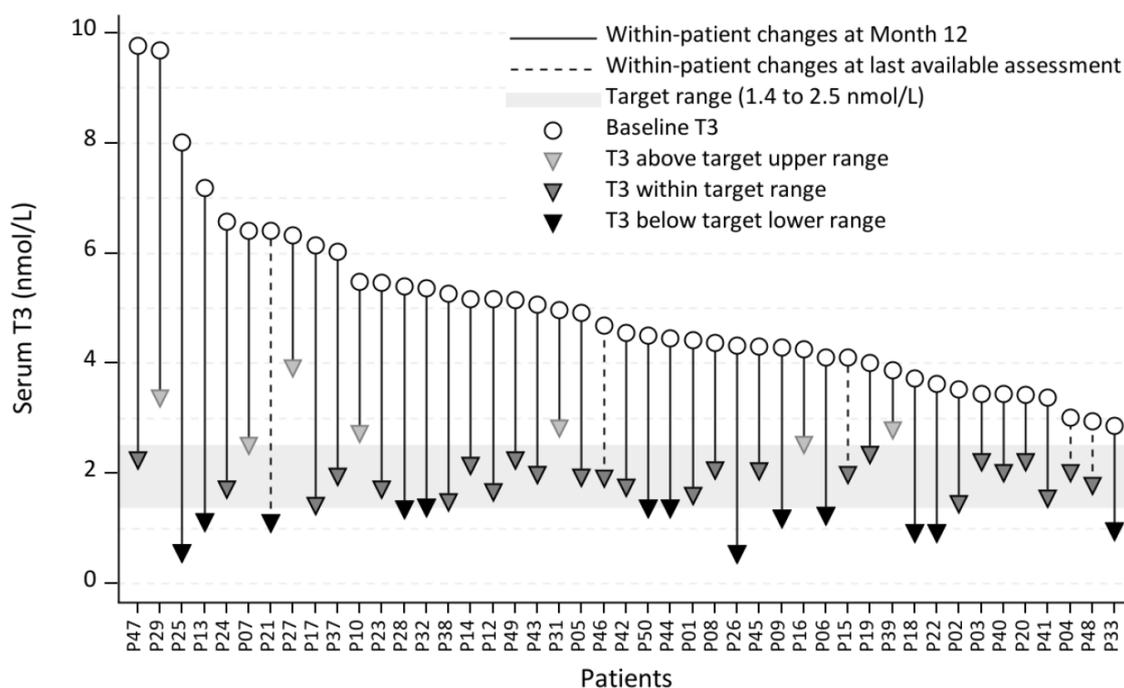


Abbildung 1: Serum-T3 Spiegel, Veränderung zur Baseline bis Monat 12 pro Patient

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

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

Die Thyreotoxikose entsteht primär durch eine Erhöhung der Serumspiegel des zirkulierenden, bioaktiven Schilddrüsenhormons T3. Jedoch sind auch weitere Schilddrüsenhormone beeinflusst und agieren in einem dynamischen Netzwerk. Unter physiologischen Bedingungen misst der Hypothalamus die T3 und T4-Konzentration im Hirn und regt je nach vorliegenden T3 und T4-Titern die Hypophyse an, TSH auszuschütten. Das ausgeschüttete TSH regt wiederum die T4 und T3-Produktion in der Schilddrüse an. Im peripheren Gewebe wird dann T4 in T3 umgewandelt, was die Gesamtkonzentration von T3 in der Peripherie erhöhen kann. In der MCT8-Defizienz kann diese Umwandlung zusätzlich zum erhöhten T3-Spiegel beitragen

und somit die Thyreotoxikose verstärken. Des Weiteren wird vermutet, dass aufgrund einer unzureichenden MCT8-vermittelten Schilddrüsenhormonausscheidung T4 in den Nieren gefangen wird, was zu einer Hochregulierung der Typ-I-Deiodinase (DIO1) führt. Im Anschluss an diese erhöhte Expression von DIO1 wird T4 durch die Diodinase1 schnell in T3 umgewandelt und durch andere Transporter in den Blutkreislauf freigesetzt, was ebenso zu einer erhöhten T3-Konzentration im Serum beiträgt (11). Durch das Fehlen von T3 im zentralen Nervensystem wird durch den Hypothalamus keine adäquate Reduktion der TSH-Produktion in der Hypophyse eingeleitet, was zu einer gleichbleibenden Stimulation der Schilddrüse, trotz erhöhter T3 Werte in der Peripherie führt. In der Schilddrüse werden somit weiterhin T4 und T3 produziert, was durch die obenstehenden Effekte, zu einem noch stärkeren Anstieg von T3 im peripheren Gewebe führt. Ein zusätzlicher Marker für die periphere Thyreotoxikose ist das Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), das durch die Leber als Reaktion auf die erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentration gebildet wird. Da SHBG als Marker für die periphere Thyreotoxikose fungieren kann, ist es für die MCT8-Defizienz, welche neben der Entwicklungsstörung durch eine periphere Thyreotoxikose geprägt ist, patientenrelevant (12). Zusätzlich stellt der reverse T3-Titer ein Maß für die Verstoffwechslung und Menge von T4 in der Peripherie dar. Über die Konzentration von reversen T3 kann somit auch der Therapieerfolg, die Senkung der Schilddrüsenhormonkonzentration ermittelt und kontrolliert werden (12).

In der Studie TRIAC I zeigt sich nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol bei den Patienten mit MCT8-Defizienz eine statistisch signifikante Reduktion der TSH-Konzentration im Serum. Die Senkung des TSH-Spiegels auf normale Werte ist ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit der Tiratricol-Behandlung und deutet auf eine Verbesserung der Schilddrüsenhormon-Regulation im Körper hin. Dies ist besonders wichtig, da, wie oben beschrieben, bei Patienten mit MCT8-Defizienz die normale Rückkopplungsschleife zwischen Schilddrüsenhormonen und TSH gestört ist. Zu den endokrinen Anomalien bei Patienten mit MCT8-Mangel gehört zudem ein niedriger T4-Serumspiegel. Da Tiratricol die TSH-Produktion in der Hypophyse supprimiert, resultiert dies in einer Verringerung der TSH-Stimulation der Schilddrüse und führt zu einer weiteren verminderten T4-Produktion und somit zu niedrigeren freien und totalen T4-Spiegeln im Serum. Obwohl Tiratricol zu einer weiteren Senkung des freien T4-Spiegels im Serum führt, scheinen die thyreomimetischen Effekte von Tiratricol in den peripheren Organen diesbezüglich kompensatorisch zu wirken. Während der gesamten Studie wurde aktiv auf klinische und biochemische Anzeichen einer Hypothyreose bei den Patienten geachtet, was sich zu keinem Zeitpunkt bestätigte (13). Die Senkung des reversen T3 durch Tiratricol bei MCT8-Defizienz ist ebenfalls Teil der umfassenden Normalisierung des Schilddrüsenhormonstoffwechsels, die durch diese Behandlung erreicht wird. Da rT3 hauptsächlich durch Dejodierung von T4 entsteht, führt weniger verfügbares T4 zu einer geringeren rT3-Produktion. Tiratricol normalisiert den T3-Spiegel im Serum, was die Konversion von T4 zu rT3 weiter reduzieren kann, da weniger T4 für diese Umwandlung zur Verfügung steht. Zusammen mit der Normalisierung von T3 und TSH sowie den beobachteten klinischen Verbesserungen unterstützt dies den Einsatz von Tiratricol als vielversprechende Therapieoption für Patienten mit MCT8-Defizienz. Zudem ist die Senkung des SHBG-Spiegels ebenfalls ein Indikator für die systemische Wirksamkeit der Tiratricol-Behandlung und deutet

daher auf eine Verbesserung der gesamten Schilddrüsenhormon-Regulation im Körper hin. Es zeigt, dass Tiratricol erfolgreich die periphere Thyreotoxikose adressiert.

Herzfrequenz und Bluthochdruck

MCT8-Patienten leiden an einer chronischen peripheren Thyreotoxikose, die u. a. zu einer erhöhten Herzfrequenz und einem erhöhten Blutdruck führt. Mehr als 75 % der MCT8-Patienten haben vorzeitige Vorhofkontraktionen und Herzrhythmusstörungen (14, 15). Zudem leiden mehr als 30 % der MCT8-Patienten an einer Ruhetachykardie (4). Dies äußert sich durch Symptome wie Schwindel, Bewusstlosigkeit und Schmerzen in der Brust (16). Bereits eine subklinische Thyreotoxikose kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG führen und damit die Funktion des Herzens beeinträchtigen (14). Durch chronische Tachykardie und Herzrhythmusstörungen wird das Herz anhaltend belastet, was zu einem plötzlichen Herztod, eine der möglichen Todesursachen der MCT8-Defizienz führen kann (4). Die Linderung der beschriebenen kardialen Symptomatik hat somit für den Patienten einen zentralen und überlebenswichtigen Stellenwert in einer Therapie.

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

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

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

Die Herzfrequenz lag im Durchschnitt zur Baseline bei 34 Patienten bei 112,44 bpm (SD = 23,13). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol verringerte sich die durchschnittliche Herzfrequenz auf 103,50 bpm (SD = 16,99). Die Veränderung der Herzfrequenz relativ zur Baseline betrug im Durchschnitt -8,94 bpm (SD = 19,07). Der p-Wert betrug 0,01. Die Behandlung mit Tiratricol reduzierte demnach die Herzfrequenz statistisch signifikant.

MCT8-Patienten leiden typischerweise an einer erhöhten Herzfrequenz und erhöhten Blutdruck als Zeichen der peripheren Thyreotoxikose. Tiratricol führt zu einer statistisch signifikanten Senkung und Normalisierung der erhöhten Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit

MCT8-Defizienz. Die Senkung der Herzfrequenz trägt zu einer Verbesserung der gesamten kardiovaskulären Funktion bei. Eine normalisierte Herzleistung kann die Herzarbeit reduzieren und wahrscheinlich das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen verringern. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

Körperliche Entwicklung

Aufgrund der peripheren chronischen Thyreotoxikose leiden die Patienten unter anderem an einem starken Hypermetabolismus. Dies hat verschiedene, schwerwiegende Folgen für die körperliche Entwicklung, etwa starkes und sich mit der Zeit verschlechterndes Untergewicht, Ernährungsprobleme, Muskelschwund und eine geringe Körpergröße (4, 17-19).

Der Behandlungseffekt von Tiratricol wurde mittels Erhebung der Körpergröße und Körpergewicht sowie Body-Mass-Index (BMI) in der Studie TRIAC I anhand von altersspezifischen Z-Scores sowie die Körpergröße und das Körpergewicht im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizient Patienten (MCT8 Z-Scores) bestimmt (5).

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

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

Da das Längenwachstum von MCT8-Patienten im Verlauf des Lebens durch verschiedene Faktoren, wie Skoliose und Kontrakturen erschwert ist (20), kann der Vergleich zu altersspezifischen Normwerten nicht aussagekräftig sein. Daher wurde neben dem Vergleich zu altersspezifischen Normwerten auch ein Vergleich zu unbehandelten MCT8-Patienten gewählt. Zur Baseline betrug der Mittelwert des Körpergröße MCT8 Z-Scores bei 36 Patienten $0,29$ ($SD = 1,16$). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol änderte sich der Mittelwert des

Körpergröße MCT8 Z-Scores auf 0,59 (SD = 1,26). Die Veränderung des MCT8 Z-Scores relativ zur Baseline betrug im Mittel 0,29 (SD = 0,62). Der p-Wert lag bei 0,0078 und war damit statistisch signifikant. Demnach hat die Behandlung mit Tiratricol einen Einfluss auf die Körpergröße und behandelte Patienten wuchsen schneller als unbehandelte MCT8-Defizienz Patienten.

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

Sicherheit

Inzidenz von UE und SUE

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

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

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die MCT8-Defizienz ist eine ultra-seltene Erkrankung, für die ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine effektive Therapie besteht. Derzeit gibt es keine spezifisch für die

Thyreotoxikose in MCT8-Defizienz zugelassene und wirksame Behandlungsoption. Der deterministische Krankheitsverlauf von MCT8-Defizienz ist entsprechend derzeit nicht wesentlich zu verlangsamen oder aufzuhalten.

Tiratricol (Emcitate®) 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 am 12. Februar 2025 die EU-Zulassung. Seit dem 08. Januar 2018 hat Emcitate® den Status als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Designation) (1, 2, 6, 7). 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.

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

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Tiratricol (Emcitate[®]) ist für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8)(Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt indiziert (1). Bei Tiratricol handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung (Orphan Drug), ein Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt als belegt (2).

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung stellt den medizinischen Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Tiratricol (Emcitate[®]) dar.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Patienten mit MCT8-Defizienz mit Thyreotoxikose im Rahmen der Zulassung.

Intervention

Tiratricol ist ein bioaktiver Metabolit des Schilddrüsenhormons T3, welches in niedrigen Konzentrationen im Körper vorhanden ist. Emcitate[®] ahmt die Wirkung von T3 nach (21, 22), wobei es im Gegensatz zu T3 unabhängig von MCT8-Transportern in die Zellen gelangt (12).

Die Dosierung von Emcitate® sollte auf der Grundlage des Schilddrüsenhormonspiegels des Patienten individuell titriert werden. Dabei sollte die Dosis schrittweise etwa alle zwei Wochen erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist.

Erwachsene, Jugendliche, Kinder & Säuglinge mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr

Entsprechend der Produktinformation wird Tiratricol bei Patienten mit einem Gewicht über 10 kg zu Beginn (Anfangsdosis) einmal täglich als 350 µg orale Dosis eingenommen. Die Tagesdosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 350 µg erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist (siehe Tabelle 4-4). Im Allgemeinen wird empfohlen, die Dosis so lange zu erhöhen, bis der T3-Serumspiegel unter dem mittleren altersgemäßen Normalbereich liegt. Kleinere Dosis-Eskalationsschritte (halbe Tabletten) können verwendet werden, wenn sich ein Patient Serum-T3-Werten im Normalbereich nähert. Die gesamte Tagesdosis sollte in 1 bis 3 Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden (z. B. morgens, mittags, abends). Die Anwendung erfolgt kontinuierlich (1).

Tabelle 4-4: Empfohlenes Dosistitrationsschema bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr

Titration	Tagesdosis (µg)	Anzahl der Tabletten pro Tag
Anfangsdosis	350	1
Woche 2	700	2
Woche 4	1050	3
Woche 6	1400	4
Woche 8	1750	5
Woche 10	2100	6

Die Titration der Dosis sollte in 350 µg Schritten fortgesetzt werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Es wird nicht empfohlen, eine Tagesdosis von 80 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 40 kg, 60 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 40 und 60 kg und 50 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg zu überschreiten.
µg: Mikrogramm, kg: Kilogramm

Kinder und Säuglinge mit einem Körpergewicht unter 10 kg

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg beträgt 175 µg (eine halbe Tablette) täglich. Die Tagesdosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 175 µg erhöht werden, bis der T3-Serumspiegel des Patienten unter dem mittleren altersgemäßen Normalbereichs liegt (siehe Tabelle 4-5). Die gesamte Tagesdosis sollte in 1 bis 3 Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden (z. B. morgens, mittags, abends). Die Anwendung erfolgt kontinuierlich (1).

Tabelle 4-5: Empfohlenes Dosistitrationsschema bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg

Titration	Tagesdosis (µg)	Anzahl der Tabletten pro Tag
Anfangsdosis	175	0,5
Woche 2	350	1,0
Woche 4	525	1,5
Woche 6	700	2,0
Woche 8	875	2,5
Woche 10	1050	3,0

Die Titration der Dosis sollte in 175 µg Schritten fortgesetzt werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Es wird nicht empfohlen, eine Tagesdosis von 100 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg zu überschreiten.
µg: Mikrogramm; kg: Kilogramm

Verabreichte Dosis in der Studie TRIAC I

In Tabelle 4-6 ist die Erhaltungsdosis von Emcitate® in der Studie TRIAC I (letzte aufgezeichnete Dosis) für jeden Patienten nach Altersgruppen aufgeführt.

Tabelle 4-6: Titrierte Erhaltungsdosis nach Altersgruppen in der Studie TRIAC I

Alter der Patienten (Jahre)	N	Erhaltungsdosis in µg/Tag (Anzahl der Tabletten)								
		175 (0,5)	350 (1)	525 (1,5)	700 (2)	875 (2,5)	1050 (3)	1400 (4)	1750 (5)	2100 (6)
<2	5	2	1	1	0	0	1	0	0	0
2 bis <6	14	0	1	2	7	1	2	1	0	0
6 bis <12	14	0	1	1	5	0	5	1	1	1
12 bis <18	8	0	1	0	2	0	3	1	0	1
>18	5	0	0	0	2	0	1	1	1	0
Alle Patienten	46	2	4	4	16	1	11	4	2	2

Insgesamt erhielten die meisten Patienten in der Studie TRIAC I eine Dosis zwischen 700 µg Emcitate® (2 Tabletten) und 1050 µg Emcitate® (3 Tabletten). Eine Tageshöchstdosis von 2100 µg mit insgesamt 6 Tabletten wurde nicht überschritten.

Vergleichstherapie

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.

Endpunkte

Es wurden patientenrelevante Endpunkte der folgenden Kategorien berücksichtigt:

Mortalität

Die Mortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen als Gesamtmortalität untersucht.

Morbidität

- **Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum:** Veränderung der T3-Konzentration, TSH-Konzentration, freien T4-Konzentration, totalen T4-Konzentration, reversen T3-Konzentration und SHBG- Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
- **Herzfrequenz und Blutdruck:** Veränderung des systolischen Blutdrucks, diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline
- **Körperliche Entwicklung:** Veränderung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI im Vergleich zu dem altersspezifischen Normwert (Z-Score), Veränderung des Körpergewichts und der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score).

Sicherheit

Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

- Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad
- Auftreten von SUE
- Auftreten von UE, die zum Tod führen
- Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen

Weitere Endpunkte

Die PROs Gross Motor Function Measure (GMFM-88), Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III) und Vineland Adaptive Behavior Scales, 2nd Edition (VABS-II) wurden in der Studie TRIAC I erhoben, allerdings liegen die Rücklaufquoten deutlich unter den vom IQWiG geforderten 70 % (23). Dies lag insbesondere daran, dass die Prüfarzte mit den explorativen Instrumenten nicht vertraut waren. Die genannten Endpunkte werden nicht im Dossier dargestellt.

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.

Studientyp

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Emcitate® (Tiratricol) wird bei Kindern und Erwachsenen mit MCT8-Defizienz in der Phase II-Studie TRIAC I untersucht.

Die Studie TRIAC I ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase IIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Tiratricol-Behandlung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten jeglichen Alters zu untersuchen. Die Patienten erhielten Tiratricol in Verbindung mit Best-Supportive-Care (BSC).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Patienten mit MCT8-Defizienz ab der Geburt (1).

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dargestellt werden soll, ist die orale Dosis von Tiratricol gemäß Produktinformation (1).

Vergleichsintervention

Bisher ist keine spezifisch zugelassene Therapie zur Behandlung der MCT8-Defizienz verfügbar. 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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert die derzeitige Therapie auf der bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen (Best-Supportive-Care; BSC).

Patientenrelevante Endpunkte

Zum Nachweis eines Zusatznutzens sind laut der Verfahrensordnung des G-BA patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität und zur Sicherheit.

Studientyp

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns vorgenommen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-7: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Patienten mit MCT8-Defizienz	Abweichende Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Tiratricol gemäß Fachinformation	Abweichende Prüfintervention
A3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	-
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und/oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> Klinische randomisiert kontrollierte Studie Offene, einarmige Studien Interventionelle Untersuchungen 	Tierexperimentelle Studien, <i>in vitro</i> -Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien
A6	Studiendauer	≥ 12 Monate	Abweichende Studiendauer
A7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
A8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht Deutsch oder Englisch

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 10.03.2025 erfolgte eine bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tiratricol zur Behandlung der Thyreotoxikose in Patienten mit MCT8-Defizienz. in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library über die Suchoberfläche Ovid. Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tiratricol sind im Abschnitt 4.3.2.3.8 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben der Modulvorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 14.03.2025 in den Studienregistern EU Clinical Trials Register (EU-CTR, clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, apps.who.int/trialsearch), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie in dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>).

Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen sind im Anhang 4-D dargestellt. Die Recherchen in den Studienregistern ICTRP, EU-CTR und clinicaltrials.gov sind in Modul 5 hinterlegt. Die Suchstrategien für das Clinical Data Search Portal der EMA sowie für AMIS wurden nicht dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 14.03.2025 nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchsucht. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche ermittelten Publikationen wurden in mehreren Schritten selektiert und identifiziert: Zunächst erfolgte die Beseitigung aller Duplikate. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand des Titels und

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Abstracts der Publikation identifiziert. Am Ende wurden die verbleibenden möglicherweise relevanten Studien anhand der Volltextpublikationen gesichtet. Unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden die Studien von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre mögliche Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet. Mögliche Meinungsverschiedenheiten wurden durch Gespräche zwischen den beiden Personen behoben, ein Konsens wurde erzielt und entsprechend dokumentiert. Eine umfassende Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien wurde schließlich erstellt, nachdem alle als potenziell relevant beurteilten Volltexte ausgewertet worden waren.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Zunächst wurden die Resultate der Suche in den einzelnen Studienregistern, die von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde, anhand spezifischer Identifizierungsmerkmale (z. B. NCT-Nummer) identifiziert und benannt. Anschließend erfolgte eine Bewertung der Untersuchungen zweier unabhängiger Personen anhand der genannten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens der beiden Personen gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden das Modul 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen und G-BA-Beschlüsse (einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen) gesichtet. Die darin enthaltenen Studien wurden unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet. Dabei kam es zu keinen Abweichungen zwischen den bewertenden Personen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Weitere Untersuchungen

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine offene, einarmige Interventionsstudie, die gemäß Vorgaben des G-BA entsprechend mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht. Damit muss generell für die erhobenen Endpunkte von einem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeschrieben. Dennoch wurden auf Endpunktebene endpunktspezifische Aspekte (Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) beurteilt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten weiteren Untersuchungen erfolgte nach den verfügbaren Standards, soweit übertragbar.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

- Alter (Median)
- Geschlecht
- Herkunft (Patienten pro Land)
- Ethnische Herkunft
- Lebenssituation (zu Hause, Institution oder beides)

Krankheitscharakteristika der Studienpopulation

- Entwicklungsstand
- T3-Konzentration
- Körpergewicht

- Körpergewicht nach Alter
- Untergewicht
- Ernährungssonde
- Tachykardie in Ruhe
- Systolischer Blutdruck

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Tiratricol wurden gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Sicherheit herangezogen. Die Tabelle 4-8 zeigt eine Übersicht der im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus der Studie TRIAC I.

Tabelle 4-8: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte zu TRIAC I

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben
Morbidität	Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum	Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der TSH-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der freien T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der totalen T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der reversen T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
	Weitere Hormonparameter	Marker für den gewebespezifischen Schilddrüsenstatus: Veränderung der Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)- Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
	Herzfrequenz und Blutdruck	Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline.
		Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline
	Körperliche Entwicklung	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten (Z-Score)
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)		
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score)		
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)		

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
		Veränderung des BMI im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score)
Sicherheit	Inzidenz von UE und SUE	Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad
		Auftreten von SUE
		Auftreten von UE, die zum Tod führen
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen
BMI: Body-Mass-Index; MCT8: Monocarboxylat Transporter 8; SHBG: Sex Hormone Binding Globulin; T3: Trijodthyronin; T4: Thyroxin; TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität ist als patientenrelevanter Endpunkt in der Verfahrensordnung benannt (8) und wurde in allen Studien im Rahmen der Sicherheit erfasst.

Morbidität

Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum

MCT8 ist ein ubiquitär exprimierter Schilddrüsenhormontransporter, der die intrazelluläre Bioverfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen durch die Plasmamembran vor allem in der Schilddrüse, der Leber, den Nieren und im Gehirn steuert (9). Schilddrüsenhormone wie Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4), die mittels MCT8 transportiert werden, sind entscheidend für zahlreiche physiologische Prozesse, insbesondere in der Entwicklung und Funktion des zentralen Nervensystems und bei der Regulierung des Stoffwechsels (24, 25). Die MCT8-Defizienz ist primär durch eine Störung der Homöostase der Schilddrüsenhormone gekennzeichnet und manifestiert sich in einem niedrigen zerebralen T3-Spiegel und einem erhöhten peripheren T3-Spiegel im Serum (10), da der Transport der Schilddrüsenhormone über MCT8 durch die Blut-Hirn-Schranke und durch die Plasmamembranen der Zellen stark beeinträchtigt bzw. nicht mehr möglich ist. Der Mangel an T3 im Gehirn der Patienten kann wichtige Prozesse wie Neurogenese, Zellmigration, Synaptogenese oder Myelinisierung verhindern und schwerwiegende neurologische Entwicklungsstörungen und Veränderungen hervorrufen. Ein erhöhtes Serum T3-Niveau führt zu einer chronischen Thyreotoxikose im peripheren Gewebe und damit zu lebensbedrohlichen Stoffwechselstörungen (25) (siehe Modul 3).

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

T4 in T3 umgewandelt, was die Gesamtkonzentration von T3 in der Peripherie erhöhen kann. In der MCT8-Defizienz kann diese Umwandlung zusätzlich zum erhöhten T3-Spiegel beitragen und somit die Thyreotoxikose verstärken. Des Weiteren wird vermutet, dass aufgrund einer unzureichenden MCT8-vermittelten Schilddrüsenhormonausscheidung T4 in den Nieren gefangen wird, was zu einer Hochregulierung der Typ-I-Deiodinase (DIO1) führt. Im Anschluss an diese erhöhte Expression von DIO1 wird T4 durch die Diodinase1 schnell in T3 umgewandelt und durch andere Transporter in den Blutkreislauf freigesetzt, was ebenso zu einer erhöhten T3-Konzentration im Serum beiträgt (11). Durch das Fehlen von T3 im zentralen Nervensystem wird durch den Hypothalamus keine adäquate Reduktion der TSH-Produktion in der Hypophyse eingeleitet, was zu einer gleichbleibenden Stimulation der Schilddrüse, trotz erhöhter T3 Werte in der Peripherie führt. In der Schilddrüse werden somit weiterhin T4 und T3 produziert, was durch die obenstehenden Effekte, zu einem noch stärkeren Anstieg von T3 im peripheren Gewebe führt. Ein zusätzlicher Marker für die periphere Thyreotoxikose ist das Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), das durch die Leber als Reaktion auf die erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentration gebildet wird. Da SHBG als Marker für die periphere Thyreotoxikose fungieren kann, ist es für die MCT8-Defizienz, welche neben der Entwicklungsstörung durch eine periphere Thyreotoxikose geprägt ist, patientenrelevant (12). Zusätzlich stellt der reverse T3-Titer ein Maß für die Verstoffwechslung und Menge von T4 in der Peripherie dar. Über die Konzentration von reversen T3 kann somit auch der Therapieerfolg, die Senkung der Schilddrüsenhormonkonzentration ermittelt und kontrolliert werden (12).

Diese Dysregulation der Schilddrüsenhormone führt zu dem komplexen und schwerwiegenden klinischen Bild der MCT8-Defizienz. Dabei ist insbesondere der T3-Spiegel ist der zentrale klinisch relevante Parameter, sowohl in der kontinuierlichen Beurteilung des Krankheitszustands und der Therapiesteuerung (4). Eine Reduktion des T3-Spiegels ist das zentrale Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet Thyreotoxikose bei MCT8-Patienten.

Die Veränderung der Serumkonzentration der zentralen Schilddrüsenhormone und weiterer Hormonparameter wurden in der Studie TRIAC I nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol im Vergleich zur Baseline dargestellt (5).

In einem ähnlich gelagerten Fall hat der G-BA bereits im Verfahren nach § 35a des SGB V zu Lumasiran in der Indikation Hyperoxalurie den Endpunkt Oxalatkonzentration als patientenrelevant anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Dieser Parameter wurde als ursächlich für die Entstehung der Erkrankung und somit dessen Reduktion vom G-BA als zentrales Therapieziel angesehen (26, 27).

Die dysregulierte Schilddrüsenhomöostase führt bei MCT8-Patienten zu dem charakteristischen Symptombild der Thyreotoxikose. Das primäre Therapieziel zur Behandlung der Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz ist die Normalisierung der T3-Konzentration als zentrales Schilddrüsenhormon, die Wiederherstellung der Schilddrüsenhormonhomöostase und damit das Abzielen auf die Ursachen der chronischen Thyreotoxikose und dessen Folgeerscheinungen bei MCT8-Patienten. Insgesamt handelt es sich daher bei der Bestimmung

der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum von Patienten mit MCT8-Defizienz aus Sicht von Rare Thyroid Therapeutics um einen entscheidenden patientenrelevanten Endpunkt.

Herzfrequenz und Blutdruck

MCT8-Patienten leiden an einer chronischen peripheren Thyreotoxikose, die sich direkt auf das Herz-Kreislaufsystem auswirkt und die normale Funktion des Herzens beeinträchtigt (14, 15). Dies führt u. a. zu einer erhöhten Herzfrequenz und einem erhöhten Blutdruck. Mehr als 75 % der MCT8-Patienten haben vorzeitige Vorhofkontraktionen und Herzrhythmusstörungen (4). Zudem leiden mehr als 30 % der MCT8-Patienten an einer Ruhetachykardie (4). Dies äußert sich durch Symptome wie Schwindel, Bewusstlosigkeit und Schmerzen in der Brust (16). Bereits eine subklinische Thyreotoxikose kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG führen und damit die Funktion des Herzens beeinträchtigen (14). Durch chronische Tachykardie und Herzrhythmusstörungen wird das Herz anhaltend belastet, was zu einem plötzlichen Herztod, eine der möglichen Todesursachen der MCT8-Defizienz führen kann (4). Die Linderung der beschriebenen kardialen Symptomatik hat somit für den Patienten einen zentralen und überlebenswichtigen Stellenwert in einer Therapie.

Die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck wurden im Rahmen der Kontrollbesuche in der Studie TRIAC I vom Prüfarzt gemessen und die Werte im Vergleich zur Baseline dargestellt (5).

Da die Herzfrequenz und der Blutdruck sich wesentlich auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse auswirken, handelt es sich aus Sicht von Rare Thyroid Therapeutics um patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet der MCT8-Defizienz.

Körperliche Entwicklung

Aufgrund der peripheren chronischen Thyreotoxikose leiden die Patienten unter anderem an einem starken Hypermetabolismus. Dies hat verschiedene, schwerwiegende Folgen für die körperliche Entwicklung, etwa starkes Untergewicht, Muskelschwund und eine geringe Körpergröße (4, 17-19). Insbesondere Untergewicht ist ein Symptom, welches den Gesundheitszustand der Patienten maßgeblich beeinflusst. Starkes Untergewicht führt etwa zu einem geschwächten Immunsystem, was die Patienten besonders infektionsanfällig macht und birgt daher ein erhöhtes Sterberisiko (4, 17, 28). Der Hypermetabolismus gepaart mit Problemen bei der Nahrungsaufnahme und das daraus bedingte Untergewicht beeinträchtigen die Entwicklung der Betroffenen erheblich. Untergewicht insbesondere im Säuglingsalter wirkt sich negativ auf die bereits beeinträchtigten motorischen und kognitiven Entwicklungen wie Feinmotorik und Grobmotorik sowie die visuelle Wahrnehmung und den Schlaf aus (29). Des Weiteren hat die MCT8-Defizienz und die daraus resultierende Thyreotoxikose einen negativen Einfluss auf den Knochenmetabolismus: MCT8-Patienten leiden an Osteoporose und häufigen Frakturen (30). Die Thyreotoxikose kann dabei zu einer verminderten Knochenmineraldichte und einem daraus resultierenden erhöhten Frakturrisiko führen (31). Es hat sich in einer weiteren Studie, die den Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion und der Knochenmasse im Kindesalter untersuchte, gezeigt, dass insbesondere eine erhöhte

Konzentration an freien T4 mit einer geringeren Knochendichte bei Patienten im Alter von sechs Jahren und im Alter von zehn Jahren assoziiert ist (32).

MCT8-Patienten haben eine deutlich verkürzte Lebenserwartung. Studien zeigen, dass Betroffene ein nochmals signifikant höheres Sterberisiko aufweisen, wenn sie im Alter von 1 bis 3 Jahren untergewichtig waren (4). Die körperliche Entwicklung ist daher für Betroffene direkt und indirekt von großer Relevanz (4, 17, 28, 29, 33, 34)

Der Behandlungseffekt von Tiratricol wurde mittels Erhebung der Körpergröße und Körpergewicht sowie Body-Mass-Index (BMI) in der Studie TRIAC I bestimmt. Die Werte wurden als Z-Score nach 12 Monaten in Veränderung zur Baseline dargestellt. Zusätzlich wurde das Körpergewicht und die Körpergröße als Z-Score auf Basis von historischen Kontrollen im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Patienten ausgewertet (5).

Der Z-Score gibt an, wie stark das Körpergewicht, die Körpergröße oder der BMI der MCT8-Patienten im Vergleich zum altersabhängigen Durchschnittsgewicht der Normalbevölkerung abweicht. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt den Z-Score zur Quantifizierung und Beschreibung von anthropometrischen Daten (35). Die gewählte Definition für Untergewicht und Kleinwuchs/ Körpergröße als einen Z-Score von unterhalb -2 entspricht dabei der Definition der WHO (35). Ein Z-Score von -2 bedeutet, dass das altersabhängige Gewicht zwei Standardabweichungen unter dem Referenzmittelwert der Normalbevölkerung liegt. Die Messung des Körpergewichts erfolgt anhand klinisch anerkannter und standardisierter Methoden, welche kalibriert, valide, objektiv und reproduzierbar sind. Durch die Verwendung des altersabhängigen Z-Scores für das Körpergewicht besteht zudem keine Verzerrung der Ergebnisse durch den natürlichen Wachstumsprozess von Kindern und Jugendlichen. Der BMI setzt Körpergewicht mit Körpergröße in Relation und wurde mit folgender Formel berechnet: $\text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$. Da der BMI einen Wert darstellt, der sich aus Körpergröße und Körpergewicht zusammensetzt, ergibt sich die Relevanz für die Patienten aus diesen beiden Endpunkten, die vorangegangen bereits beschrieben wurden.

Der G-BA hat den Z-Score für das Körpergewicht zuvor in anderen Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a des SGB V als patientenrelevant anerkannt u. a. beispielsweise von Sebelipase alfa in der Indikation „Mangel an lysosomaler saurer Lipase“ (26, 27, 36-39) Die Körpergröße als Z-Score wurde bereits vom G-BA im Verfahren zu Olipudase alfa in der Indikation Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) (40) und der BMI im Verfahren zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in der Indikation Zystische Fibrose als patientenrelevant anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen (41).

Aus Sicht von Rare Thyroid Therapeutics handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet MCT8-Defizienz.

Sicherheit

Inzidenz von UE und SUE

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Tiratricol wurde in der Studie TRIAC I anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen beurteilt.

Die Klassifizierung der UE und SUE erfolgte gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 22.0 nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Term (engl. Preferred Term, PT) und Die Beurteilung der Schweregrad eines UE anhand der CTCAE Version 4.0 (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events). Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach den allgemein anerkannten Standards.

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten besteht.

Weitere Endpunkte

Die PROs Gross Motor Function Measure (GMFM-88), Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III) und Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (VABS-II) wurden in der Studie TRIAC I erhoben, allerdings liegen die Rücklaufquoten deutlich unter den vom IQWiG geforderten 70 % (23). Dies lag insbesondere daran, dass die Prüfarzte mit den explorativen Instrumenten nicht vertraut waren. Die genannten Endpunkte werden nicht im Dossier dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die MCT8-Defizienz ist eine sehr seltene Erkrankung. Aufgrund der entsprechend niedrigen Patientenzahl in den klinischen Studien wurden alle Werte in die Analysen einbezogen. Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie

etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die MCT8-Defizienz ist eine schwerwiegende und seltene Erkrankung (Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V), entsprechend sind die Patientenzahlen in den klinischen Studien grundsätzlich zu niedrig, um belastbare Subgruppenanalysen und Interaktionsterme berechnen zu können.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). (Gartlehner, 2008 #522; Sutton, 2008 #533; Song, 2009 #505; Salanti, 2009 #531) Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht auf RCT beschränkt. Alle Angaben zur Informationsbeschaffung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht auf RCT beschränkt. Alle Angaben zur Informationsbeschaffung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht auf RCT beschränkt. Alle Angaben zur Informationsbeschaffung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

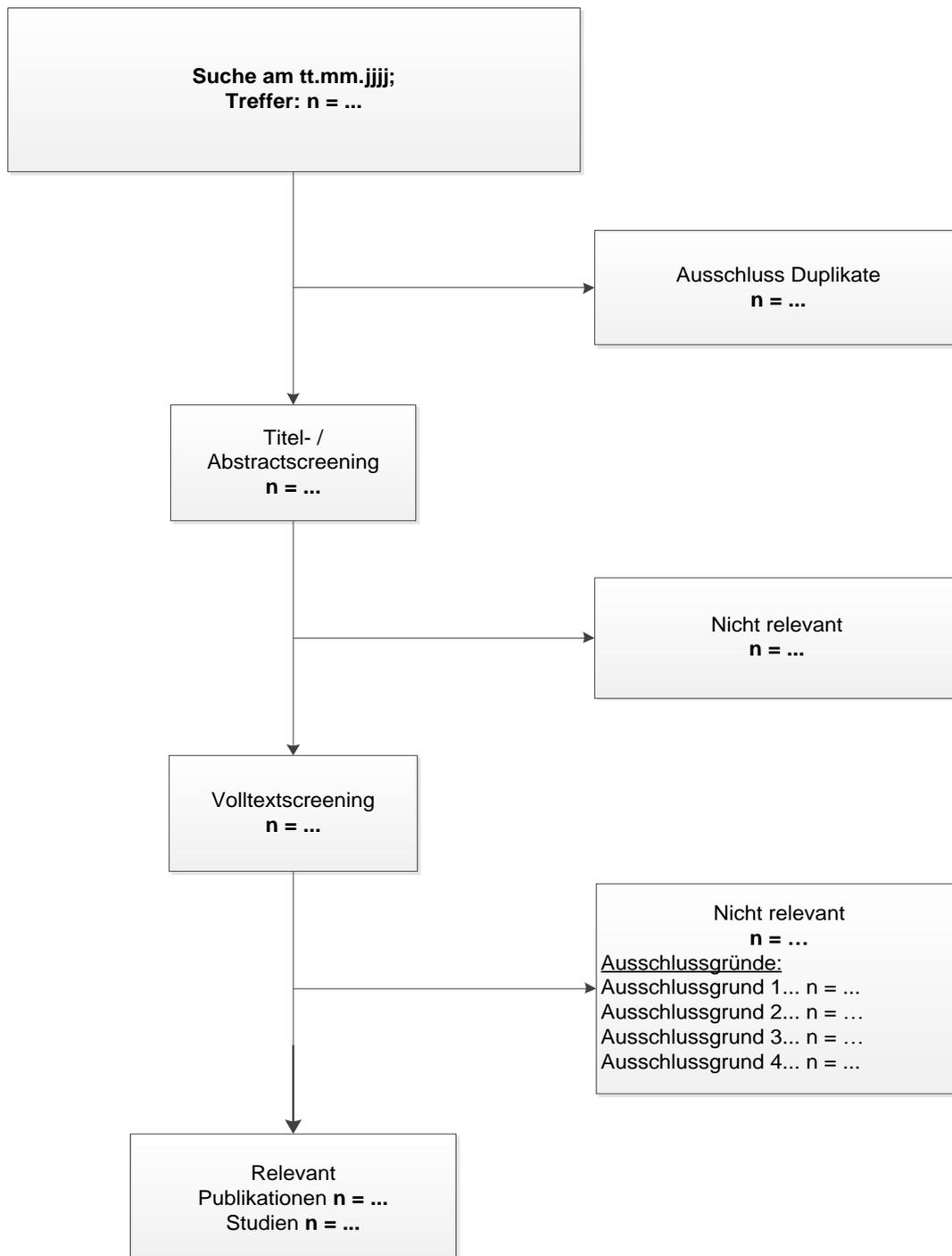


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht auf RCT beschränkt. Alle Angaben zur Informationsbeschaffung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht auf RCT beschränkt. Alle Angaben zur Informationsbeschaffung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht auf RCT beschränkt. Alle Angaben zur Informationsbeschaffung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	Ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	Ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TRIAC I	Ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 12 Monaten Mit einem Verlängerungszeitraum der Behandlung von bis zu 3,5 Jahren.	Tiratricol
TRIAC II	Ja	ja	laufend	Behandlungsphase: 96 Wochen Mit einem Verlängerungszeitraum der Behandlung von bis zu 2 Jahren.	Tiratricol

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-33 wurden letztmalig am 10. März 2025 aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TRIAC II	Die Dosierung von Tiratricol entspricht nicht der Produktinformation.

4.3.2.3.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

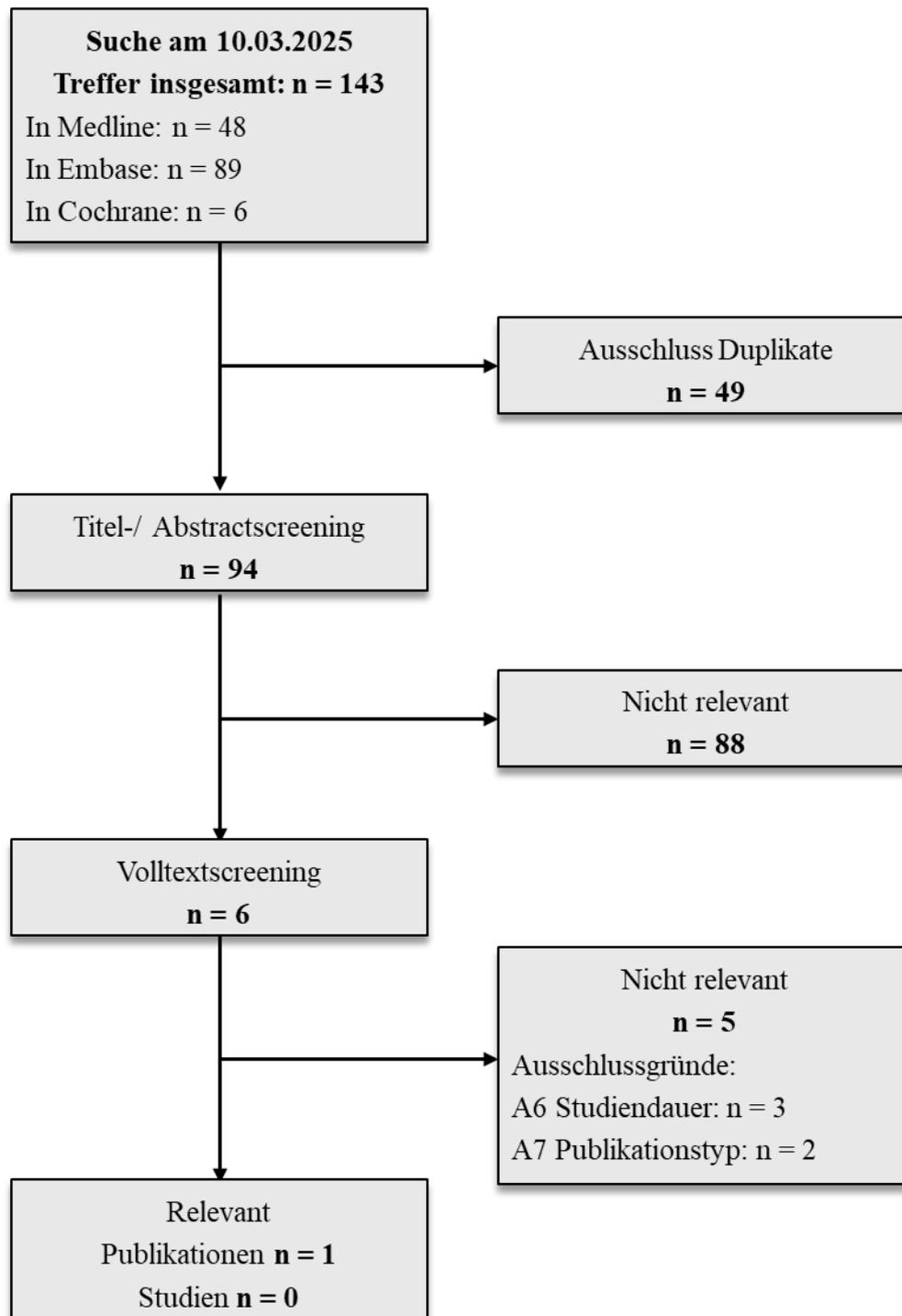


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TRIAC I	NCT-Nummer: NCT02060474 (42) EudraCT-Nummer: 2014- 000178-20 (43)	ja	ja (13)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern fand am 14. März 2025 statt.

4.3.2.3.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA fand am 14. März 2025 statt.

4.3.2.3.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
TRIAC I	ja	ja	nein	ja (5, 44, 45)	ja (42, 43)	ja (13)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.6 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Die Angaben zum Studiendesign, Studienpopulationen und den Ergebnissen der TRIAC I wurden dem Studienprotokoll und Studienbericht entnommen (5). Des Weiteren wurden die Datentabellen der *post-hoc* durchgeführten Analysen verwendet (46).

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TRIAC I	Offen, einarmig, multizentrisch, Phase IIb-Studie	Patienten mit Monocarboxylat Transporter 8 (MCT8)-Defizienz	Tiratricol (n= 46)	Behandlungsphase: 12 Monate Mit einem Verlängerungszeitraum der Behandlung von bis zu 3,5 Jahren. Erster Patient am 15. Oktober 2014 aufgenommen Letzter Patient letzter Besuch 28. Mai 2018	Multinationale Studie mit 9 Standorten: Niederlanden, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Südafrika und Vereinigtes Königreich	Primärer Endpunkt: Veränderung der Schilddrüsenhormon konzentration im Serum Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks Veränderung der Körperlichen Entwicklung Allgemeine Sicherheitsendpunk te: Inzidenz von UE und SUE

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tiratricol	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TRIAC I	<p>Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr</p> <p>Anfangsdosis: Einmal täglich als 350 µg orale Dosis eingenommen.</p> <p>Dosisverteilung: in 1 bis 3 Dosen über den Tag verteilt (z. B. morgens, mittags, abends).</p> <p>Dosisanpassung: Die Tagesdosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 350 µg erhöht werden, bis die T3-Serumspiegel des Patienten unter dem mittleren altersgemäßen Normbereich liegt. Kleinere Dosis-Eskalationsschritte (halbe Tabletten) können verwendet werden, wenn sich ein Patient Serum-T3-Werten im Normalbereich nähert.</p> <p>Tagesdosis: 350 µg/kg bis patientenindividuelle Erhaltungsdosis. Es wird nicht empfohlen, eine Tagesdosis von 80 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 40 kg, 60 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 40 und 60 kg und 50 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg zu überschreiten.</p> <p>Die Anwendung erfolgt kontinuierlich</p> <p>Kinder und Säuglinge mit einem Körpergewicht unter 10 kg</p> <p>Anfangsdosis: 175 µg (eine halbe Tablette) täglich.</p> <p>Dosisverteilung: in 1 bis 3 Dosen über den Tag verteilt (z. B. morgens, mittags, abends).</p> <p>Dosisanpassung: Die Tagesdosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 175 µg erhöht werden, bis die T3-Serumspiegel des Patienten unter dem mittleren altersgemäßen Normbereich liegt. Kleinere Dosis-Eskalationsschritte (halbe Tabletten) können verwendet werden, wenn sich ein Patient Serum-T3-Werten im Normalbereich nähert.</p> <p>Tagesdosis: 175 µg bis patientenindividuelle Erhaltungsdosis. Es</p>	Nicht zutreffend.

Studie	Tiratricol	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	wird nicht empfohlen, eine Tagesdosis von 100 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg zu überschreiten. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich	

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristik	Tiratricol N= 46
Alter in Jahren	
Anzahl; N	46
Mittelwert (SD)	10,4 (11,6)
Median	7,1 (0,8 – 66,8)
Q1; Q3	4,6; 12,3
Min; Max	0,8; 66,8
Geschlecht; n (%)	
Männlich	46 (100,0)
Ethnischer Hintergrund; n (%)	
Asiatisch	1 (2,2)
Andere	1 (2,2)
Weiß	44 (95,7)
Region, n (%)	
Fehlend	2 (4,3)
Europäisch	39 (84,8)
Nah-Östlich	2 (4,3)
Nord-Afrikanisch	3 (6,5)
Patienten pro Land; n (%)	
Belgien	2 (4,3)
Tschechische Republik	1 (2,2)
Frankreich	7 (15,2)
Deutschland	3 (6,5)
Italien	5 (10,9)
Niederlande	14 (30,4)

Charakteristik	Tiratricol N= 46
Rumänien	3 (6,5)
Süd-Afrika	1 (2,2)
Vereinigtes Königreich	10 (21,7)
Lebenssituation; n (%)	
Zuhause	34 (73,9)
Institution	5 (10,9)
Beides	7 (15,2)
Rollstuhlnutzer, n (%)	
Nein	5 (10,9)
Ja	41 (89,1)
Keine oder schlechte Kontrolle des Kopfes	
Nein	14 (30,4)
Ja	32 (69,6)
In der Lage selbständig zu sitzen	
Nein	41 (89,1)
Ja	5 (10,9)
T3-Konzentration (nmol/l) *	
Anzahl; N	46
Mittelwert (SD)	4,91 (1,57)
Median	4,53
Q1; Q3	3,87; 5,46
Min; Max	2,48; 9,76
Körpergewicht - Gewicht für Alter Z-Score	
Anzahl; N	46
Mittelwert (SD)	-2,84 (1,88)
Median	-2,62
Q1; Q3	-3,85; -1,16
Min; Max	-8,76; -0,12
Untergewicht; n (%)¹	
Nein	16 (34,8)
Ja	30 (65,2)
Ernährungssonde; n (%)	
Nein	27 (58,7)
Ja	19 (41,3)
Tachykardie in Ruheposition; n (%)²	

Charakteristik	Tiratricol N= 46
Fehlend	2 (4,3)
Nein	26 (56,5)
Ja	18 (39,1)
Systolischer Bluthochdruck; n (%)³	
Fehlend	11 (23,9)
Nein	23 (50,0)
Ja	12 (26,1)
<p>¹ Untergewicht wurde nach den WHO-Kriterien definiert (Z-Score <-2).</p> <p>² Tachykardie wurde definiert als eine Ruheherzfrequenz über der 90. Perzentile für das entsprechende Alter, unter Verwendung der in Fleming et al. 2011 [31] beschriebenen Grenzwerte. Die Ruheherzfrequenz war bei 44 Patienten verfügbar.</p> <p>³ Die Definition des systolischen Bluthochdrucks basiert auf den Richtlinien der American Academy of Pediatrics und des American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Der Blutdruck wurde bei 37 Patienten zur Baseline gemessen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;</p>	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign und Studiendurchführung

Die Studie TRIAC I ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase IIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Tiratricol-Behandlung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten jeglichen Alters zu untersuchen. Die Patienten erhielten Tiratricol in Verbindung mit Best Supportive Care. Bei einer Kohorte von Patienten folgte auf die 12-monatigen Studienphase eine entsprechender Verlängerungszeitraum der Behandlung von bis zu 3,5 Jahren.

Ort der Durchführung

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine multinationale Studie mit 9 Standorten in den Niederlanden, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Südafrika und Vereinigtes Königreich.

Studienphasen

Die Patienten wurden zunächst 12 Monate lang mit Tiratricol behandelt. Patienten an einem Standort, die diesen Zeitraum abgeschlossen hatten, konnten in eine bis zu 3,5 Jahre dauernde Verlängerungsphase aufgenommen werden.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

Ein für die Studie geeignete Patientin oder Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:

- Patienten mit einer klinisch relevanten pathogenen Mutation im MCT8-Gen.

Ausschlusskriterien

Eine Patientin oder ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

- Schwere Erkrankungen oder kürzlich durchgeführte größere Operationen (innerhalb von vier Wochen), die nicht mit einem MCT8-Mangel zusammenhängen;
- Patienten, die an bereits laufenden RCTs mit therapeutischen Interventionen teilnehmen (einschließlich klinischer Studien mit Prüfpräparaten);
- Bekannte Allergie gegen Bestandteile von Tiratricol-Tabletten;
- Patienten, die eine Kontraindikation für die Behandlung mit Tiratricol haben.

Anzahl der Studienteilnehmer

Insgesamt waren 50 Patienten im Screening, von denen 46 Patienten an der Studie teilnahmen. 4 Patienten/ Erziehungsberechtigte haben die Teilnahme abgelehnt.

Interventionen

Behandlungsphase

Tiratricol ist ein bioaktiver Metabolit des Schilddrüsenhormons T3, welches in niedrigen Konzentrationen im Körper vorhanden ist. Emcitate® ahmt die Wirkung von T3 nach (21, 22), wobei es im Gegensatz zu T3 unabhängig von MCT8-Transportern in die Zellen gelangt (12). Die Dosierung von Emcitate® sollte auf der Grundlage des Schilddrüsenhormonspiegels des Patienten individuell titriert werden. Dabei sollte die Dosis schrittweise etwa alle zwei Wochen erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist.

Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr

Entsprechend der Produktinformation wird Tiratricol bei Patienten mit einem Gewicht über 10 kg zu Beginn (Anfangsdosis) einmal täglich als 350 µg orale Dosis eingenommen. Die Tagesdosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 350 µg erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist (siehe Tabelle 4-4). Im Allgemeinen wird empfohlen, die Dosis so lange zu erhöhen, bis der T3-Serumspiegel unter der Mitte des altersgemäßen Normalbereichs liegt. Kleinere Dosis-Eskalationsschritte (halbe Tabletten) können verwendet werden, wenn sich ein Patient Serum-T3-Werten im Normalbereich nähert. Die gesamte Tagesdosis sollte in 1 bis 3 Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden (z. B. morgens, mittags, abends). Die Anwendung erfolgt kontinuierlich (1).

Tabelle 4-41: Empfohlenes Dosistitrationsschema bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr

Titration	Tagesdosis (µg)	Anzahl der Tabletten pro Tag
Anfangsdosis	350	1
Woche 2	700	2
Woche 4	1050	3
Woche 6	1400	4
Woche 8	1750	5
Woche 10	2100	6

Die Titration der Dosis sollte in 350 µg Schritten fortgesetzt werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Es wird nicht empfohlen, eine Tagesdosis von 80 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 40 kg, 60 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 40 und 60 kg und 50 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg zu überschreiten.

Kinder und Säuglinge mit einem Körpergewicht unter 10 kg

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg beträgt 175 µg (eine halbe Tablette) täglich. Die Tagesdosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 175 µg erhöht werden, bis der T3-Serumspiegel des Patienten unter der Mitte des altersgemäßen Normalbereichs liegt (siehe Tabelle 4-5). Die gesamte Tagesdosis sollte in 1 bis 3 Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden (z. B. morgens, mittags, abends). Die Anwendung erfolgt kontinuierlich (1).

Tabelle 4-42: Empfohlenes Dosistitrationsschema bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg

Titration	Tagesdosis (µg)	Anzahl der Tabletten pro Tag
Anfangsdosis	175	0,5
Woche 2	350	1,0
Woche 4	525	1,5
Woche 6	700	2,0
Woche 8	875	2,5
Woche 10	1050	3,0

Die Titration der Dosis sollte in 175 µg Schritten fortgesetzt werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Es wird nicht empfohlen, eine Tagesdosis von 100 µg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg zu überschreiten.

Verabreichte Dosis in der Studie TRIAC I

In Tabelle 4-6 ist die Erhaltungsdosis von Emcitate[®] in der Studie TRIAC I (letzte aufgezeichnete Dosis) für jeden Patienten nach Altersgruppen aufgeführt.

Tabelle 4-43: Titrierte Erhaltungsdosis nach Altersgruppen in der Studie TRIAC I

Alter der Patienten (Jahre)	N	Erhaltungsdosis in µg/Tag (Anzahl der Tabletten)								
		175 (0,5)	350 (1)	525 (1,5)	700 (2)	875 (2,5)	1050 (3)	1400 (4)	1750 (5)	2100 (6)
<2	5	2	1	1	0	0	1	0	0	0
2 bis <6	14	0	1	2	7	1	2	1	0	0
6 bis <12	14	0	1	1	5	0	5	1	1	1
12 bis <18	8	0	1	0	2	0	3	1	0	1
>18	5	0	0	0	2	0	1	1	1	0
Alle Patienten	46	2	4	4	16	1	11	4	2	2

Insgesamt erhielten die meisten Patienten in der Studie TRIAC I eine Dosis zwischen 700 µg Emcitate[®] (2 Tabletten) und 1050 µg Emcitate[®] (3 Tabletten). Eine Tageshöchstdosis von 2100 µg mit insgesamt 6 Tabletten wurde nicht überschritten.

Supportive Maßnahmen

Tabelle 4-44: Medikation zu Studienbeginn in der Studie TRIAC I (Safety Set)

Medikamentenklasse	Anzahl der Patienten N	Relativer Anteil n (%)
Medikamente für Verstopfungen	19	41,3
Medikamente für säurebedingte Störungen	17	37,0
Muskelrelaxantien	16	34,8
Antiepileptika	15	32,6
Psycholeptika	9	19,6
Analgetika	8	17,4
Anti-Parkinson Medikamente	7	15,2
Antiemetika und Brechreiz stillende Mittel	7	15,2
Vitamine	7	15,2
Allgemeine Nährstoffe	4	8,7
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	3	6,5
Mineralstoffe	3	6,5
Andere Medikamente für das Nervensystem	3	6,5
Antianämische Präparate	2	4,3
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	2	4,3
Diuretika	2	4,3
Medikamente für funktionelle und gastrointestinale Störungen	2	4,3
Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen	2	4,3
Andere Produkte für den Verdauungstrakt und den Stoffwechsel	2	4,3
Stomatologische Präparate	2	4,3
Antidiarrhoika, intestinal entzündungshemmende/ antiinfektiöse Mittel	1	2,2
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte	1	2,2
Husten- und Erkältungsmittel	1	2,2
Andere dermatologische Präparate	1	2,2
Psychoanaleptika	1	2,2
Geschlechtshormone und Modulatoren des Genitalsystems	1	2,2
Urologische Medikamente	1	2,2
N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten		

Die Tabelle 4-44 zeigt die Medikation, die von Patienten zu Studienbeginn in der Studie TRIAC I unabhängig vom Studienmedikament eingenommen wurde. Die am häufigsten eingenommene Medikamente (von mindestens 10 % der Patienten) teilten sich wie folgt auf: Es erhielten 19 Patienten (41,3 %) Medikamente für Verstopfungen. Weitere 17 Patienten (37,0 %) erhielten Medikamente für säurebedingte Störungen. Muskelrelaxantien wurden von 16 Patienten (34,8 %) eingenommen. Antiepileptika erhielten 15 Patienten (32,6 %). Psycholeptika wurden an 9 Patienten (19,6 %) verabreicht. Analgetika kamen bei 8 Patienten (17,4 %) zum Einsatz. Anti-Parkinson Medikamente erhielten 7 Patienten (15,2 %). Weitere 7 Patienten (15,2 %) erhielten Antiemetika und Brechreiz stillende Mittel. Zudem wurden an 7 Patienten (15,2 %) Vitamine verabreicht.

Tabelle 4-45: Begleitmedikation in der Studie TRIAC I (Safety Set)

Medikamentenklasse	Anzahl der Patienten N	Relativer Anteil n (%)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	17	37,0
Analgetika	10	21,7
Antiepileptika	10	21,7
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte	8	17,4
Medikamente für Verstopfungen	6	13,0
Muskelrelaxantien	6	13,0
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	5	10,9
Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen	5	10,9
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	4	8,7
Schilddrüsentherapie	4	8,7
Antianämische Präparate	2	4,3
Antidiarrhoika, intestinal entzündungshemmende/ antiinfektiöse Mittel	2	4,3
Medikamente für Säurebedingte Störungen	2	4,3
Andere Medikamente für das Nervensystem	2	4,3
Alle anderen therapeutischen Produkte	1	2,2
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Verwendung	1	2,2
Antiemetika und Brechreiz stillende Mittel	1	2,2
Antiseptika und Desinfektionsmittel	1	2,2
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	1	2,2
Kortikosteroide, dermatologische Präparate	1	2,2

Medikamentenklasse	Anzahl der Patienten N	Relativer Anteil n (%)
Husten- und Erkältungsmittel	1	2,2
Medikamente für funktionelle und gastrointestinale Störungen	1	2,2
Allgemeine Nährstoffe	1	2,2
Homöopathische Präparate	1	2,2
Mineralstoffe	1	2,2
Ophthalmologika	1	2,2
Andere Produkte für die Atemwege	1	2,2
Otologika	1	2,2
Psycholeptika	1	2,2
Geschlechtshormone und Modulatoren des Genitalsystems	1	2,2
Nicht spezifizierte pflanzliche Mittel und Mittel der traditionellen Medizin	1	2,2
Vitamine	1	2,2
N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten		

Tabelle 4-45 zeigt die Medikationen, die von Patienten anwendungsbegleitend zu Tiratricol in der Studie TRIAC I eingenommen wurden. Beschrieben sind im Folgenden die am häufigsten eingenommenen Medikamente (von mindestens 10 % der Patienten). Dabei erhielten 17 Patienten (37,0 %) Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung. Weitere 10 Patienten (21,7 %) erhielten Analgetika und 10 Patienten (21,7 %) Antiepileptika. Insgesamt erhielten 8 Patienten (17,4 %) entzündungshemmende und antirheumatische Produkte. Es wurden 6 Patienten (13,0 %) mit Medikamenten für Verstopfungen und 6 Patienten (13,0 %) mit Muskelrelaxantien behandelt. Antihistaminika zur systemischen Anwendung kamen bei 5 Patienten (10,9 %) zum Einsatz und 5 Patienten (10,9 %) erhielten Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen.

Zeitraum und Datenschnitte

Der erste Patient wurde am 15. Oktober 2014 in der Studie TRIAC I aufgenommen. Der letzte Patient schloss am 28. Mai 2018 die Studie ab.

Analysepopulationen

Die Analysen wurden in der **ITT-Population** (Intent-to-Treat) durchgeführt. Die ITT besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Tiratricol) erhalten haben und die mindestens eine Beobachtung nach der Behandlung für die primäre Variable (Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum-Parameter) geliefert haben.

Das **Safety-Set** ist die Sicherheitspopulation, diese besteht aus allen Patienten, die eine Studienbehandlung erhalten haben.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika

Eine Übersicht der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-40 dargestellt. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 46 Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 10,4 Jahre (SD = 11,6 Jahre). Der Median lag bei 7,1 Jahren (Bereich: 0,8 - 66,8 Jahre). Alle Patienten waren männlich. Davon waren 44 Patienten (95,7 %) weiß, ein Patient (2,2 %) war asiatisch und ein weiterer Patient (2,2 %) hatte einen anderen ethnischen Hintergrund. Die regionale Herkunft der Patienten verteilte sich auf 39 Patienten (84,8 %), die aus Europa stammten, 3 Patienten (6,5 %) aus Nordafrika, 2 Patienten (4,3 %) aus dem Nahen Osten und 2 Patienten (4,3 %) mit fehlenden Daten. Insgesamt stammten 2 Patienten (4,3 %) aus Belgien, ein Patient (2,2 %) aus der Tschechischen Republik, 7 Patienten (15,2 %) aus Frankreich, 3 Patienten (6,5 %) aus Deutschland, 5 Patienten (10,9 %) aus Italien, 14 Patienten (30,4 %) aus den Niederlanden, 3 Patienten (6,5 %) aus Rumänien, 1 Patient (2,2 %) aus Südafrika und 10 Patienten (21,7 %) aus dem Vereinigten Königreich.

Krankheitsbezogene Charakteristika

Bei der Betrachtung der Lebenssituation wurden 34 Patienten (73,9 %) dokumentiert, die zu Hause lebten, 5 Patienten (10,9 %), die in einer Institution und 7 Patienten (15,2 %), die in beiden Situationen kombiniert lebten. Unter den Patienten waren 41 Rollstuhlfahrer (89,1 %) und 5 Patienten (10,9 %), die keinen Rollstuhl fuhren. Bezüglich der Motorik hatten 32 Patienten (69,6 %) keine oder eine schlechte Kontrolle des Kopfes und 14 Patienten (30,4 %) konnten ihren Kopf kontrollieren. Des Weiteren konnten 41 Patienten (89,1 %) nicht selbständig sitzen und 5 Patienten (10,9 %) waren in der Lage, selbstständig zu sitzen.

Die T3-Konzentration der Patienten lag im Mittel bei 4,91 nmol/l (SD = 1,57 nmol/l). Der Körpergewichtgewicht z-Score lag durchschnittlich bei -2,84 (SD = 1,88). Von den Teilnehmern der Studie waren dabei insgesamt 30 Patienten (65,2 %) untergewichtig und 16 Patienten (34,8 %) normalgewichtig. Dabei erhielten 19 Patienten (41,3 %) eine Ernährungssonde, wohingegen 27 Patienten (58,7 %) keine erhielten. Die Ruheherzfrequenz des Herzens zeigte bei 18 Patienten (39,1 %) eine Tachykardie bei 26 Patienten (56,5 %) wurde keine Tachykardie nachgewiesen und bei 2 Patienten (4,3 %) fehlten die Daten. Der gemessene Blutdruck zeigte bei 12 Patienten (26,1 %) einen systolischen Bluthochdruck, wohingegen 23 Patienten (50,0 %) keinen aufwiesen. Die Daten von 11 Patienten (23,9 %) fehlten.

Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden patientenrelevante Endpunkte der folgenden Kategorien berücksichtigt:

Mortalität

Die Mortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen als Gesamtmortalität untersucht.

Morbidität

- **Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum:** Veränderung der T3-Konzentration, TSH-Konzentration, freien T4-Konzentration, totalen T4-Konzentration, reversen T3-Konzentration und SHBG- Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
- **Herzfrequenz und Blutdruck:** Veränderung des systolischen Blutdrucks, diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline.
- **Körperliche Entwicklung:** Veränderung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten (Z-Score) und Veränderung des Körpergewichts und der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score).

Sicherheit

Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

- Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad
- Auftreten von SUE
- Auftreten von UE, die zum Tod führen
- Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen

Weitere Endpunkte

Die PROs Gross Motor Function Measure (GMFM-88), Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III) und Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (VABS-II) wurden in der Studie TRIAC I erhoben, allerdings liegen die Rücklaufquoten deutlich unter den vom IQWiG geforderten 70 % (23). Dies lag insbesondere daran, dass die Prüfarzte mit den explorativen Instrumenten nicht vertraut waren. Die genannten Endpunkte werden nicht im Dossier dargestellt.

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Daher muss von einem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TRIAC I auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Die Patienten wurden gemäß der Produktinformation mit der entsprechenden Studienmedikation behandelt (1). Des Weiteren war die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten weiß (44 Patienten (95,7 %) weiß, ein Patient (2,2 %) war asiatisch und ein weiterer

Patient (2,2 %) hatte einen anderen ethnischen Hintergrund) und wurden in europäischen Studienzentren betreut. Demnach besteht eine hohe Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der Studienpopulationen gegenüber Patienten im deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.7 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben
Morbidität	Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum	Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der TSH-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der freien T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der totalen T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der reversen T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
	Weitere Hormonparameter	Marker für den gewebespezifischen Schilddrüsenstatus: Veränderung der Sex Hormone Binding Globulin-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
	Herzfrequenz und Blutdruck	Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline.
		Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline
		Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline
	Körperliche Entwicklung	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten (Z-Score)
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)		
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score)		
Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)		
Veränderung des BMI im Vergleich zum altersspezifischen Normwert (Z-Score)		
Sicherheit	Inzidenz von UE und SUE	Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad
		Auftreten von SUE
		Auftreten von UE, die zum Tod führen
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen
BMI: Body-Mass-Index; T3: Trijodthyronin; T4: Thyroxin; TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

4.3.2.3.7.1 Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRIAC I	<p>Schilddrüsenhormone wie Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4), die mittels MCT8 transportiert werden, sind entscheidend für zahlreiche physiologische Prozesse, insbesondere in der Entwicklung und Funktion des zentralen Nervensystems und bei der Regulierung des Stoffwechsels (24, 25). Die Thyreotoxikose, die durch die MCT8-Defizienz ausgelöst wird, entsteht primär durch eine Erhöhung der Serumspiegel des zirkulierenden, bioaktiven Schilddrüsenhormons T3. Unter physiologischen Bedingungen misst der Hypothalamus die T3 und T4-Konzentration im Hirn und regt je nach vorliegenden T3 und T4-Titern die Hypophyse an, TSH auszuschütten. Das ausgeschüttete TSH regt wiederum die T4 und T3-Produktion in der Schilddrüse an. Im peripheren Gewebe wird T4 in T3 umgewandelt, was die Gesamtkonzentration von T3 in der Peripherie erhöhen kann. In der MCT8-Defizienz kann diese Umwandlung zusätzlich zum erhöhten T3-Spiegel beitragen und somit die Thyreotoxikose verstärken. Durch das Fehlen von T3 im zentralen Nervensystem wird durch den Hypothalamus keine adäquate Reduktion der TSH-Produktion in der Hypophyse eingeleitet, was zu einer gleichbleibenden Stimulation der Schilddrüse, trotz erhöhter T3-Werte in der Peripherie führt. In der Schilddrüse werden somit weiterhin T4 und T3 produziert, was durch die obenstehenden Effekte, zu einem noch stärkeren Anstieg von T3 im peripheren Gewebe führt. Ein zusätzlicher Marker für die periphere Thyreotoxikose ist das Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), das durch die Leber als Reaktion auf die erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentration gebildet wird. Zusätzlich stellt der reverse T3-Titer ein Maß für die Verstoffwechslung und Menge von T4 in der Peripherie dar. Über die Konzentration von reversen T3 kann somit auch der Therapieerfolg, die Senkung der Schilddrüsenhormonkonzentration ermittelt und kontrolliert werden (12).</p> <p>Die Schilddrüsenhormonparameter im Serum (T4, fT4, rT3 und TSH) wurden mit Hilfe von standardisierten, validierten Labortests gemessen. Die Blutproben der MCT8-Patienten wurden zu den angegebenen Zeitpunkten (Baseline und nach 12 Monaten) entnommen und am Erasmus-Medical Center analysiert, um die Testvarianz zu verringern. Die Ergebnisse der Datenanalyse wurden von dem leitenden Prüfarzt dem koordinierenden Prüfarzt und dem behandelnden Arzt mitgeteilt. Der koordinierende Prüfarzt sorgte dafür, dass alle Ergebnisse den teilnehmenden Experten zur Verfügung standen. Alle Serumproben sollten nach der Analyse bei -70 °C im Erasmus-Medical Center für 15 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt werden, um die retrospektive Bestimmung weiterer Marker zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde bei der Erstuntersuchung die Zustimmung der Patienten eingeholt.</p> <p>Veränderung der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum relativ zur Baseline</p> <p>In der Studie wurde die Veränderung der Serumkonzentration der zentralen Schilddrüsenhormone (T3, TSH, freies T4, totales T4) und weiterer Hormonparameter (rT3 und SHBG) nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol im Vergleich zur Baseline dargestellt (5).</p> <p>Die Analysen wurden in der ITT-Population (Intent-to-Treat) durchgeführt. Die ITT besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Tiratricol) erhalten haben und die mindestens eine Beobachtung nach der Behandlung für die primäre Variable (Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum-Parameter) geliefert haben.</p> <p>Gemessen wurden die folgenden Parameter in den angegebenen Einheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentrationen von T3 (ng/dl und nmol/l) • Serumkonzentrationen von TSH (mU/l) • Serumkonzentrationen von freiem T4 im Serum (ng/dl und pmol/l) • Gesamt-T4-Konzentrationen im Serum (µg/dl und nmol/l) • Serumkonzentration von reversem T3 (ng/dl und nmol/l)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Serumkonzentration von SHBG (nmol/l) <p>Die Baseline, die Messungen am Ende der Studie nach 12 Monaten sowie die Differenz zwischen der Baseline und den Messungen am Ende der Studie nach 12 Monaten wurden unter Verwendung von Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Mit einem gepaarten t-Test (Paarung von Beobachtungen innerhalb der Patienten) wurde das 95 %-KI für den Mittelwertunterschied zusammen mit dem entsprechenden p-Wert berechnet, um die Hypothese, dass kein Unterschied besteht, zu überprüfen.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine offene, einarmige Phase IIb-Studie, die entsprechend mit einem Risiko der Verzerrung einhergeht. Damit muss auch beim Endpunkt „Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum“ von einem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Bei Messung der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum handelt es sich jedoch um objektiv, für die Studie TRIAC I im Erasmus Medical Center zentral ausgewertete Parameter. Ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes „Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum“ erscheint demnach unwahrscheinlich. Es wurden alle Patienten der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-48: Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
T3-Konzentration im Serum (ng/dl)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	323,44 (100,83)
	Median (Min, Max)	296,22 (186,85; 635,42)
	95%-KI	293,15; 353,73
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	118,26 (44,63)
	Median (Min, Max)	115,23 (34,51; 254,56)
	95%-KI	104,85; 131,67

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-205,18 (101,62)
	Median (Min, Max)	-187,50 (-489,58; -66,41)
	95%-KI	-235,71; -174,65
	p-Wert ^a	<0,0001
T3-Konzentration im Serum (nmol/l)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	4,97 (1,55)
	Median (Min, Max)	4,55 (2,87; 9,76)
	95%-KI	4,50; 5,43
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	1,82 (0,69)
	Median (Min, Max)	1,77 (0,53; 3,91)
	95%-KI	1,61; 2,02
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-3,15 (1,56)
	Median (Min, Max)	-2,88 (-7,52; -1,02)
	95%-KI	-3,62; -2,68
	p-Wert ^a	<0,0001
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrechen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
DI: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; ng: Nanogramm; nmol: Nanomol SD: Standardabweichung;		

Tabelle 4-48 zeigt die Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline. Gemessen wurde die T3-Konzentration im Serum bei 45 Patienten zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol. Bei gesunden erwachsenen Menschen liegt die totale T3-Konzentration bei 52-205 ng/dl oder 0,8-3,16 nmol/l. Bei MCT8-Patienten ist diese typischerweise stark erhöht. Zur Baseline betrug die T3-Konzentration im Serum im Mittel 323,44 ng/dl (SD = 100,83). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol verringerte sich die T3-Konzentration im Serum im Mittel auf 118,26 ng/dl (SD = 44,63). Die Veränderung der T3-Konzentration im Serum relativ zur Baseline lag bei -205,18 ng/dl (SD = 101,62). Der p-Wert für die Veränderung der T3-Konzentration im Serum relativ zur Baseline betrug < 0,0001 und war damit statistisch signifikant.

Die T3-Konzentration im Serum wurde bei 45 Patienten zu Baseline und nach 12 Monaten auch in nmol/l dargestellt. Zur Baseline betrug die T3-Konzentration im Serum im Mittel 4,97 nmol/l (SD = 1,55). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol verringerte sich die T3-Konzentration im Serum im Mittel auf 1,82 nmol/l (SD = 0,69). Die Veränderung der T3-Konzentration im Serum relativ zur Baseline lag im Mittel bei -3,15 nmol/l (SD = 1,56). Es wurde ein p-Wert für die Veränderung der T3-Konzentration im Serum relativ zur Baseline von $< 0,0001$ bestimmt.

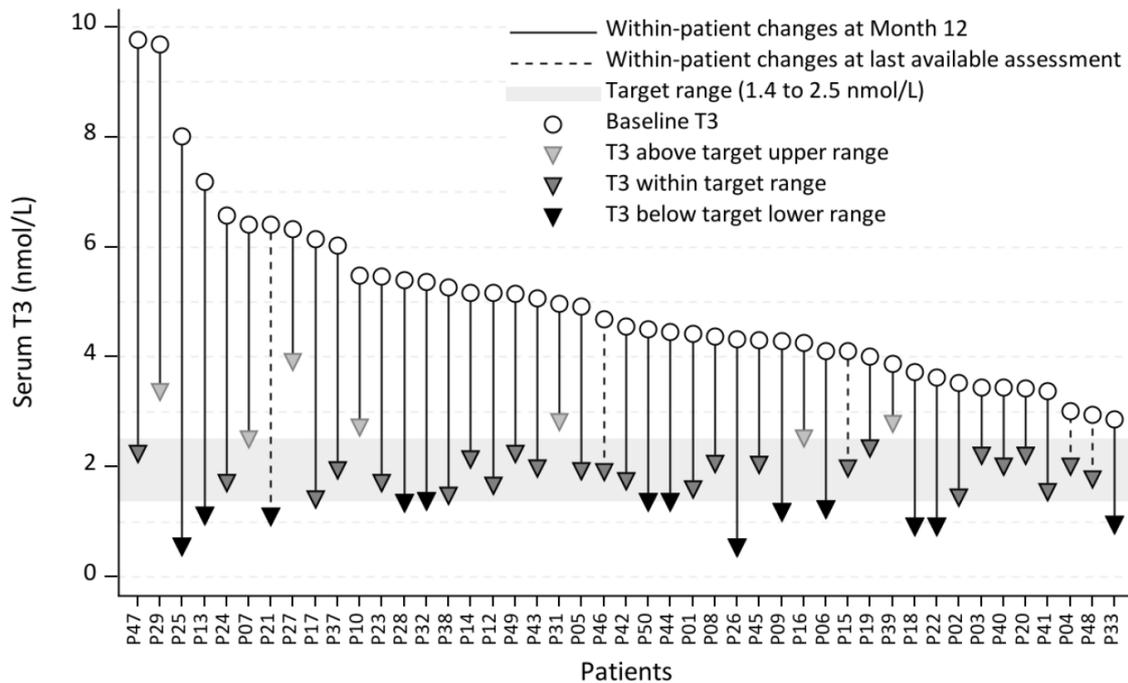


Abbildung 5: Serum-T3 Spiegel, Veränderung zur Baseline bis Monat 12 pro Patient

Abbildung 5 zeigt den Serum T3 Spiegel zur Baseline und nach 12 Monaten pro Patient. Auch hier zeigt sich, dass sich der Serum T3 Spiegel in nmol/l bei allen Patienten individuell reduziert und sich bei 43 von 45 Patienten (96 %) dann zu einem gewissen Zeitpunkt im Zielbereich (grauer Bereich) von durchschnittlich 1,8 nmol/l befindet. Im Monat 12 bzw. bei der letzten verfügbaren Auswertung erreichten 38 von 45 Patienten (84 %) einen T3-Serumspiegel innerhalb oder unterhalb des Zielbereichs.

Bei gesunden erwachsenen Menschen liegt die totale T3-Konzentration bei 52-205 ng/dl oder 0,8-3,16 nmol/l. Bei MCT8-Patienten ist diese typischerweise stark erhöht. Von einer spontanen, unbehandelten Normalisierung der T3-Konzentration ist nicht auszugehen. Durch eine Behandlung mit Tiratricol reduzierte sich die zu Beginn der Studie stark erhöhte T3-Konzentration (Mittelwert 323,44 ng/dl/ 4,97 nmol/l) bei 43 von 45 Patienten (96 %) bis in den Normalbereich (Mittelwert 118,26 ng/dl/ 1,82 nmol/l). Tiratricol normalisiert die T3-Konzentration im Serum statistisch signifikant, was zu einer Verbesserung der klinischen Symptome führt, die durch die periphere Thyreotoxikose verursacht werden.“

Veränderung der TSH-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-49: Veränderung der TSH-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
TSH-Konzentration im Serum (mU/l)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	2,91 (1,68)
	Median (Min, Max)	2,30 (0,89; 7,31)
	95%-KI	2,41; 3,41
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	1,02 (1,14)
	Median (Min, Max)	0,49 (0,02; 4,68)
	95%-KI	0,68; 1,36
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-1,89 (1,66)
	Median (Min, Max)	-1,52 (-6,27; 2,51)
	95%-KI	-2,39; -1,39
	p-Wert ^a	<0,0001
TSH-Konzentration im Serum (mU/l) – Log		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	0,92 (0,55)
	Median (Min, Max)	0,83 (-0,12; 1,99)
	95%-KI	0,75; 1,08
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	-0,82 (1,58)
	Median (Min, Max)	-0,72 (-4,20; 1,54)
	95%-KI	-1,29; -0,34
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-1,73 (1,45)
	Median (Min, Max)	-1,47 (-4,93; 0,90)
	95%-KI	-2,17; -1,30
	p-Wert ^a	<0,0001
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
KI: Konfidenzintervall; L: Liter; Log: Logarithmisch; Min: Minimum; Max: Maximum; mU: Milli-Unit; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

Tabelle 4-49 zeigt die Veränderung der TSH-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline. Die TSH-Konzentration im Serum wurde bei 45 Patienten zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol gemessen. Zur Baseline betrug die TSH-Konzentration im Serum im Mittel 2,91 mU/l (SD = 1,68). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol verringerte sich die TSH-Konzentration im Serum auf 1,02 mU/l (SD = 1,14). Die Veränderung der TSH-Konzentration im Serum relativ zur Baseline lag im Mittel bei -1,89 mU/l (SD = 1,66). Der p-Wert für die Veränderung der TSH-Konzentration im Serum relativ zur Baseline betrug $< 0,0001$ und war damit statistisch signifikant.

Die TSH-Konzentration im Serum wurde auch logarithmisch transformiert und bei 45 Patienten zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol gemessen. Zur Baseline wies die TSH-Konzentration im Serum im Mittel 0,92 mU/l (SD = 0,55) auf. Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol reduzierte sich die TSH-Konzentration im Serum im Mittel auf -0,82 mU/l (SD = 1,58). Die Veränderung der TSH-Konzentration im Serum relativ zur Baseline lag im Mittel bei -1,73 mU/l (SD = 1,45). Der p-Wert für die Veränderung der TSH-Konzentration im Serum relativ zur Baseline betrug $< 0,0001$. Es zeigt sich damit nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol bei den Patienten mit MCT8-Defizienz eine statistisch signifikante Reduktion der TSH-Konzentration im Serum.

Die Senkung des TSH-Spiegels auf normale Werte ist ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit der Tiratricol-Behandlung und deutet auf eine Verbesserung der Schilddrüsenhormon-Regulation im Körper hin. Dies ist besonders wichtig, da bei Patienten mit MCT8-Defizienz die normale Rückkopplungsschleife zwischen Schilddrüsenhormonen und TSH gestört ist.

Veränderung der freien und totalen T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-50: Veränderung der freien T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Freie T4-Konzentration im Serum (ng/dl)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	0,75 (0,23)
	Median (Min, Max)	0,71 (0,47; 1,62)
	95%-KI	0,68; 0,82
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	0,26 (0,12)
	Median (Min, Max)	0,25 (0,08; 0,57)
	95%-KI	0,23; 0,30
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-0,49 (0,22)
	Median (Min, Max)	-0,46 (-1,37; -0,10)

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
	95%-KI	-0,56; -0,42
	p-Wert ^a	<0,0001
Freie T4-Konzentration im Serum (pmol/l)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	9,68 (2,96)
	Median (Min, Max)	9,20 (6,00; 20,80)
	95%-KI	8,79; 10,56
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	3,39 (1,60)
	Median (Min, Max)	3,20 (1,00; 7,40)
	95%-KI	2,91; 3,87
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-6,28 (2,89)
	Median (Min, Max)	-5,90 (-17,60; -1,30)
	95%-KI	-7,15; -5,41
	p-Wert ^a	<0,0001
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
DI: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; ng: Nanogramm; pmol: Picomol; SD: Standardabweichung;		

Die Tabelle 4-50 zeigt die Veränderung der freien T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline. Gemessen wurde die freie T4-Konzentration im Serum bei 45 Patienten zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol. Die Baseline-Konzentration im Serum betrug im Mittel 0,75 ng/dl (SD = 0,23). Nach 12 Monaten lag die freie T4-Konzentration im Serum im Mittel bei 0,26 ng/dl (SD = 0,12). Die Veränderung der freien T4-Konzentration im Serum relativ zur Baseline betrug im Mittel -0,49 ng/dl (SD = 0,22). Der p-Wert für diese Veränderung lag bei < 0,0001. Damit reduzierte sich die freie T4-Konzentration im Serum nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol statistisch signifikant.

Die freie T4-Konzentration im Serum wurde bei 45 Patienten zu Beginn der Studie und nach 12 Monaten auch in pmol/l dargestellt. Die Baseline-Konzentration im Serum betrug im Mittel 9,68 pmol/l (SD = 2,96). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol verringerte sich die mittlere freie T4-Konzentration im Serum auf 3,39 pmol/l (SD = 1,60). Die Veränderung der freien T4-Konzentration im Serum relativ zur Baseline betrug im Mittel -6,28 pmol/l (SD = 2,89). Der p-Wert für diese Veränderung lag bei < 0,0001. Nach 12-monatiger Behandlung mit Tiratricol zeigte sich somit bei den Patienten mit MCT8-Defizienz eine

statistisch signifikante Reduktion der freien T4-Konzentration im Serum.

Tabelle 4-51: Veränderung der totalen T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Totale T4-Konzentration im Serum (µg/dl)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	4,35 (1,01)
	Median (Min, Max)	4,27 (2,49; 7,07)
	95%-KI	4,05; 4,65
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	1,89 (0,73)
	Median (Min, Max)	1,71 (0,78; 4,04)
	95%-KI	1,67; 2,11
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-2,45 (0,92)
	Median (Min, Max)	-2,41 (-4,43; 0,00)
	95%-KI	-2,73; -2,18
	p-Wert ^a	<0,0001
Totale T4-Konzentration im Serum (nmol/l)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	55,96 (12,95)
	Median (Min, Max)	55,00 (32,00; 91,00)
	95%-KI	52,06; 59,85
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	24,38 (9,44)
	Median (Min, Max)	22,00 (10,00; 52,00)
	95%-KI	21,54; 27,21
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-31,58 (11,88)
	Median (Min, Max)	-31,00 (-57,00; 0,00)
	95%-KI	-35,15; -28,01
	p-Wert ^a	<0,0001
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrechen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
DI: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; nmol: Nanomol; SD: Standardabweichung; µg: Mikrogramm		

In Tabelle 4-51 wurde die Veränderung der totalen T4-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol bei 45 Patienten erfasst. Zur Baseline lag die totale T4-Konzentration im Serum bei 4,35 µg/dl (SD = 1,01). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol reduzierte sich die totale T4-Konzentration im Serum auf 1,89 µg/dl (SD = 0,73). Die Veränderung relativ zur Baseline betrug -2,45 µg/dl (SD = 0,92) mit einem p-Wert von < 0,0001. Damit reduzierte sich die totale T4-Konzentration im Serum unter Behandlung mit Tiratricol statistisch signifikant.

Die totale T4-Konzentration im Serum wurde bei 45 Patienten auch in nmol/l dargestellt. Zur Baseline betrug die totale T4-Konzentration im Serum 55,96 nmol/l (SD = 12,95). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol verringerte sich die totale T4-Konzentration im Serum auf 24,38 nmol/l (SD = 9,44). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei -31,58 nmol/l (SD = 11,88) mit einem p-Wert von < 0,0001. Nach 12-monatiger Behandlung mit Tiratricol zeigte sich somit bei den Patienten mit MCT8-Defizienz eine statistisch signifikante Reduktion der totalen T4-Konzentration im Serum.

Zu den endokrinen Anomalien bei Patienten mit MCT8-Mangel gehört ein niedriger T4-Serumspiegel. Da Tiratricol die TSH-Produktion in der Hypophyse supprimiert, resultiert dies in einer Verringerung der TSH-Stimulation der Schilddrüse und führt zu einer weiteren verminderten T4-Produktion und somit zu niedrigeren freien und totalen T4-Spiegeln im Serum. Obwohl Tiratricol zu einer weiteren Senkung des freien T4-Spiegels im Serum führt, scheinen die thyreomimetischen Effekte von Tiratricol in den peripheren Organen diesbezüglich kompensatorisch zu wirken. Während der gesamten Studie wurde aktiv auf klinische und biochemische Anzeichen einer Hypothyreose bei den Patienten geachtet, was sich zu keinem Zeitpunkt bestätigte (13).

Veränderung der reversen T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-52: Veränderung der reversen T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Reverse T3-Konzentration im Serum (ng/dl)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	7,57 (6,49)
	Median (Min, Max)	5,86 (0,65; 29,95)
	95%-KI	5,62; 9,52
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	2,58 (2,65)
	Median (Min, Max)	1,95 (0,65; 14,97)
	95%-KI	1,78; 3,37
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-4,99 (5,36)

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
	Median (Min, Max)	-3,91 (-27,34; 1,30)
	95%-KI	-6,60; -3,38
	p-Wert ^a	<0,0001
Reverse T3-Konzentration im Serum (nmol/l)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	0,12 (0,10)
	Median (Min, Max)	0,09 (0,01; 0,46)
	95%-KI	0,09; 0,15
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	0,04 (0,04)
	Median (Min, Max)	0,03 (0,01; 0,23)
	95%-KI	0,03; 0,05
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-0,08 (0,08)
	Median (Min, Max)	-0,06 (-0,42; 0,02)
	95%-KI	-0,10; -0,05
	p-Wert ^a	<0,0001
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrechen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
DI; Deziliter; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; ng: Nanogramm; nmol: Nanomol SD: Standardabweichung;		

Tabelle 4-52 zeigt die Veränderung der Serumkonzentration von reversem T3 im Vergleich zur Baseline. Die Messung der reversen T3-Konzentration im Serum erfolgte bei 45 Patienten sowohl zur Baseline als auch nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol. Die Baseline-Konzentration von reversem T3 im Serum betrug 7,57 ng/dl (SD = 6,49), wohingegen nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol eine Konzentration von reversem T3 im Serum von 2,58 ng/dl (SD = 2,65) gemessen wurde. Die Veränderung zur Baseline lag bei -4,99 ng/dl (SD = 5,36). Der p-Wert für die Veränderung relativ zur Baseline betrug < 0,0001. Somit reduzierte sich die Serumkonzentration von reversem T3 unter Behandlung mit Tiratricol statistisch signifikant.

Die reverse T3-Konzentration wurde bei 45 Patienten auch in nmol/l erfasst. Die Baseline-Konzentration von reversem T3 im Serum lag bei 0,12 nmol/l (SD = 0,10). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol reduzierte sich die Konzentration von reversem T3 im Serum auf 0,04 nmol/l (SD = 0,04). Es wurde eine Veränderung relativ zur Baseline von -0,08 nmol/l (SD = 0,08) erfasst. Der p-Wert für diese Veränderung relativ zur Baseline lag bei < 0,0001.

Somit hat sich die reverse T3-Konzentration im Serum durch die Behandlung mit Tiratricol von Patienten mit MCT8-Defizienz statistisch signifikant reduziert.

Die Senkung des reversen T3 durch Tiratricol bei MCT8-Defizienz ist ebenfalls Teil der umfassenden Normalisierung des Schilddrüsenhormonstoffwechsels, die durch diese Behandlung erreicht wird. Da rT3 hauptsächlich durch Dejodierung von T4 entsteht, führt weniger verfügbares T4 zu einer geringeren rT3-Produktion. Tiratricol normalisiert den T3-Spiegel im Serum, was die Konversion von T4 zu rT3 weiter reduzieren kann, da weniger T4 für diese Umwandlung zur Verfügung steht. Zusammen mit der Normalisierung von T3 und TSH sowie den beobachteten klinischen Verbesserungen unterstützt dies den Einsatz von Tiratricol als vielversprechende Therapieoption für Patienten mit MCT8-Defizienz.

Veränderung der Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)- Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-53: Veränderung der Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)- Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=44)
Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)- Konzentration im Serum (nmol/l)		
Baseline	N	44
	Mittelwert (SD)	209,17 (87,74)
	Median (Min, Max)	213,00 (62,20; 377,00)
	95%-KI	182,49; 235,84
Monat 12	N	44
	Mittelwert (SD)	177,26 (72,98)
	Median (Min, Max)	170,50 (43,20; 344,00)
	95%-KI	155,07; 199,44
Veränderung relativ zur Baseline	N	44
	Mittelwert (SD)	-31,91 (60,44)
	Median (Min, Max)	-28,40 (-228,00; 111,00)
	95%-KI	-50,29; -13,53
	p-Wert ^a	0,0011
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrechen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
KI: Konfidenzintervall; L: Liter Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; nmol; Nanomol; SD: Standardabweichung;		

Die Tabelle 4-53 bildet die Veränderung der Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline ab. Gemessen wurde die SHBG-

Konzentration bei 44 Patienten zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol.

Die Baseline-Konzentration des SHBG im Serum betrug 209,17 nmol/l (SD = 87,74). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol reduzierte sich die SHBG-Konzentration im Serum auf 177,26 nmol/l (SD = 72,98). Die Veränderung der SHBG-Konzentration im Serum relativ zur Baseline lag bei -31,91 nmol/l (SD = 60,44) mit einem p-Wert von 0,0011 berechnet. Es zeigt sich demnach eine statistisch signifikante Reduktion der SHBG-Konzentration im Serum nach 12-monatiger Behandlung mit Tiratricol.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.7.2 Herzfrequenz und Blutdruck – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Herzfrequenz und Blutdruck – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRIAC I	<p>MCT8-Patienten leiden an einer chronischen peripheren Thyreotoxikose, die u. a. zu einer erhöhten Herzfrequenz und einem erhöhten Blutdruck führt. Mehr als 75 % der MCT8-Patienten haben vorzeitige Vorhofkontraktionen und Herzrhythmusstörungen (4). Zudem leiden mehr als 30 % der MCT8-Patienten an einer Ruhetachykardie (4). Dies äußert sich durch Symptome wie Schwindel, Bewusstlosigkeit und Schmerzen in der Brust (16). Durch chronische Tachykardie und Herzrhythmusstörungen wird das Herz anhaltend belastet, was zu einem plötzlichen Herztod, eine der möglichen Todesursachen der MCT8-Defizienz führen kann (4). Die Linderung der beschriebenen kardialen Symptomatik hat somit für den Patienten einen zentralen und überlebenswichtigen Stellenwert in einer Therapie.</p> <p>Die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck wurden im Rahmen der Kontrollbesuche in der Studie TRIAC I in der Abteilung für Kardiologie vom Prüfarzt gemessen. Die Messung beinhaltete: ein EKG zur Untersuchung auf Herzrhythmusstörungen, Tachykardie und frühere Herzinfarkte; eine ambulante 24-Stunden-Herzüberwachung zur Feststellung von Herzrhythmusstörungen; ein transthorakaler Herzultraschall zur Beurteilung der Herzgröße und -funktion. gemessen. Die ambulante 24-Stunden-Herzüberwachung wurde genutzt, um den sekundären Effizienzendpunkt „mittlere Herzfrequenz“ zu bewerten (5).</p> <p>Veränderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks relativ zur Baseline</p> <p>In der Studie wurde die Veränderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol im Vergleich zur Baseline dargestellt (5).</p> <p>Die Analysen wurden in der ITT-Population (Intent-to-Treat) durchgeführt. Die ITT besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Tiratricol) erhalten haben und die mindestens eine Beobachtung nach der Behandlung für die primäre Variable (Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum-Parameter) geliefert haben.</p> <p>Gemessen wurden die folgenden Parameter in den angegebenen Einheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systolischer Blutdruck (mmHg)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Diastolischer Blutdruck (mmHg) • Herzfrequenz (bpm) <p>Die Baseline, die Messungen am Ende der Studie nach 12 Monaten sowie die Differenz zwischen der Baseline und den Messungen am Ende der Studie nach 12 Monaten wurden unter Verwendung von Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Mit einem gepaarten t-Test (Paarung von Beobachtungen innerhalb der Patienten) wurde das 95 %-KI für den Mittelwertunterschied zusammen mit dem entsprechenden p-Wert berechnet, um die Hypothese, dass kein Unterschied besteht, zu überprüfen.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine offene, einarmige Phase IIb-Studie, die entsprechend mit einem Risiko der Verzerrung einhergeht. Damit muss auch beim Endpunkt „Herzfrequenz und Blutdruck“ von einem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Bei Messung der Herzfrequenz und des Blutdrucks handelt es sich um objektive, für die Studie TRIAC I zentral ausgewertete Parameter. Ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes „Herzfrequenz und Blutdruck“ erscheint demnach unwahrscheinlich. Es wurden alle Patienten der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung Herzfrequenz und Blutdruck im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-55: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=35)
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Baseline	N	35
	Mittelwert (SD)	107,11 (8,36)
	Median (Min, Max)	109,00 (87,00; 121,00)
	95%-KI	104,24; 109,99
Monat 12	N	35
	Mittelwert (SD)	103,03 (10,36)
	Median (Min, Max)	104,00 (88,00; 128,00)
	95%-KI	99,47; 106,59

Variable	Statistik	Tiratricol (N=35)
Veränderung relativ zur Baseline	N	35
	Mittelwert (SD)	-4,09 (11,62)
	Median (Min, Max)	-8,00 (-24,00; 28,00)
	95%-KI	-8,08; -0,10
	p-Wert ^a	0,0451
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

Die Tabelle 4-55 zeigt die Veränderung des systolischen Blutdrucks nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol im Vergleich zur Baseline. Zur Baseline lag der systolische Blutdruck bei 35 Patienten bei durchschnittlich 107,11 mmHg (SD = 8,36). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol wurde im Mittel ein systolischer Blutdruck von 103,03 mmHg (SD = 10,36) gemessen. Der Mittelwert der Veränderung des systolischen Blutdrucks relativ zur Baseline lag bei -4,09 mmHg (SD = 11,62), mit einem p-Wert von 0,0451. Demnach reduzierte die Behandlung mit Tiratricol den systolischen Blutdruck von MCT8-Patienten statistisch signifikant.

Tabelle 4-56: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=35)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Baseline	n	35
	Mittelwert (SD)	63,66 (8,90)
	Median (Min, Max)	64,00 (50,00; 85,00)
	95%-KI	60,60; 66,71
Monat 12	n	35
	Mittelwert (SD)	62,94 (9,77)
	Median (Min, Max)	63,00 (48,00; 87,00)
	95%-KI	59,59; 66,30
Veränderung relativ zur Baseline	n	35
	Mittelwert (SD)	-0,71 (11,68)
	Median (Min, Max)	0,00 (-22,00; 29,00)
	95%-KI	-4,73; 3,30
	p-Wert ^a	0,7198
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung		

Variable	Statistik	Tiratricol (N=35)
verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

Die Tabelle 4-56 zeigt die Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline bei 35 Patienten, die mit Tiratricol behandelt wurden. Zur Baseline lag der diastolische Blutdruck bei 63,66 mmHg (SD = 8,90). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol reduzierte sich der mittlere diastolische Blutdruck auf 62,94 mmHg (SD = 9,77) erfasst. Der Mittelwert für die Veränderung relativ zur Baseline lag bei -0,71 mmHg (SD = 11,68), mit einem p-Wert von 0,7198. Insgesamt war demnach die Reduktion des diastolischen Blutdrucks unter Behandlung mit Tiratricol statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-57: Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline

Variable	Statistik	Tiratricol (N=35)
Ruhepuls (bpm)		
Baseline	n	34
	Mittelwert (SD)	112,44 (23,13)
	Median (Min, Max)	107,00 (67,00; 160,00)
	95%-KI	104,37; 120,51
Monat 12	n	34
	Mittelwert (SD)	103,50 (16,99)
	Median (Min, Max)	101,00 (68,00; 145,00)
	95%-KI	97,57; 109,43
Veränderung relativ zur Baseline	n	34
	Mittelwert (SD)	-8,94 (19,07)
	Median (Min, Max)	-9,50 (-50,00; 33,00)
	95%-KI	-15,59; -2,29
	p-Wert ^a	0,0100
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
Bpm: Schläge pro Minute (engl. Beats per minute); KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

In Tabelle 4-57 wird die Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline dargestellt. Gemessen wurde die Herzfrequenz bei 34 Patienten zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol. Zur Baseline lag die Herzfrequenz im Durchschnitt bei 112,44 bpm (SD = 23,13). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol verringerte sich die durchschnittliche Herzfrequenz auf 103,50 bpm (SD = 16,99). Die Veränderung der Herzfrequenz relativ zur Baseline betrug im Durchschnitt -8,94 bpm (SD = 19,07). Der p-Wert betrug 0,0100. Die Behandlung mit Tiratricol reduzierte demnach die Herzfrequenz statistisch signifikant

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

4.3.2.3.7.3 Körperliche Entwicklung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung der körperlichen Entwicklung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRIAC I	<p>Aufgrund der peripheren chronischen Thyreotoxikose leiden die Patienten unter anderem an einem starken Hypermetabolismus. Dies hat verschiedene, schwerwiegende Folgen für die körperliche Entwicklung, etwa starkes Untergewicht, Muskelschwund und eine geringe Körpergröße (4, 17-19).</p> <p>Der Behandlungseffekt von Tiratricol wurde mittels Erhebung der Körpergröße und Körpergewicht sowie Body-Mass-Index (BMI) in der Studie TRIAC I anhand von Z-Scores bestimmt (5).</p> <p>Der Z-Score gibt an, wie stark das Körpergewicht, die Körpergröße oder der BMI der MCT8-Patienten im Vergleich zum altersabhängigen Durchschnittsgewicht der Normalbevölkerung abweicht. Die gewählte Definition für Untergewicht und Kleinwuchs/ Körpergröße als einen Z-Score von unterhalb -2 entspricht dabei der Definition der WHO (35). Ein Z-Score von -2 bedeutet, dass das altersabhängige Gewicht zwei Standardabweichungen unter dem Referenzmittelwert der Normalbevölkerung liegt. Die Messung des Körpergewichts erfolgt anhand klinisch anerkannter und standardisierter Methoden, welche kalibriert, valide, objektiv und reproduzierbar sind. Durch die Verwendung des altersabhängigen Z-Scores für das Körpergewicht besteht zudem keine Verzerrung der Ergebnisse durch den natürlichen Wachstumsprozess von Kindern und Jugendlichen. Der BMI setzt Körpergewicht mit Körpergröße in Relation und wurde mit folgender Formel berechnet: Körpergewicht [kg]/(Körpergröße [m])².</p> <p>Veränderung der körperlichen Entwicklung relativ zur Baseline</p> <p>In der Studie wurde die Veränderung der körperlichen Entwicklung nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol im Vergleich zur Baseline dargestellt (5).</p> <p>Die Analysen wurden in der ITT-Population (Intent-to-Treat) durchgeführt. Die ITT besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Tiratricol) erhalten haben und die mindestens eine Beobachtung nach der Behandlung für die primäre Variable (Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum-Parameter) geliefert haben.</p> <p>Gemessen wurden die folgenden Parameter in den angegebenen Einheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht (Z-Score) • Körpergewicht im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score) • Körpergröße (Z-Score) • Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score) • BMI (Z-Score) <p>Die Baseline, die Messungen am Ende der Studie nach 12 Monaten sowie die Differenz zwischen der Baseline und den Messungen am Ende der Studie nach 12 Monaten wurden unter Verwendung von Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Mit einem gepaarten t-Test (Paarung von Beobachtungen innerhalb der Patienten) wurde das 95 %-KI für den Mittelwertunterschied zusammen mit dem entsprechenden p-Wert berechnet, um die Hypothese, dass kein Unterschied besteht, zu überprüfen.</p> <p>Zur Auswertung des Körpergewichts und der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten wurden die verfügbaren Daten zum natürlichen Verlauf von Patienten mit MCT8-Defizienz aus Groeneweg et al. 2020 verglichen (4). Da es nur wenige Daten zum natürlichen Verlauf bei Patienten über 18 Jahren gibt, wurden Patienten, die bei Studienbeginn älter als 18 Jahre waren, von diesen Analysen ausgeschlossen. Daher handelt es sich beim MCT8</p>

Studie	Operationalisierung
	Z-Score um einen altersbereinigten Z-Score im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz. Der Z-Scores für einen bestimmten Patienten eines bestimmten Alters mit MCT8-Defizienz wurde durch Subtraktion des geschätzten Wertes des Z-Scores für den unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz (=„vorhergesagter“ Gewichts-Z-Score für das Alter) ermittelt (4).

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine offene, einarmige Phase IIb-Studie, die entsprechend mit einem Risiko der Verzerrung einhergeht. Damit muss auch beim Endpunkt „Körperliche Entwicklung“ von einem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Bei Messung der Körperliche Entwicklung handelt es sich um einen objektiven, für die Studie TRIAC I zentral ausgewerteten Parameter. Ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes „Körperliche Entwicklung“ erscheint demnach unwahrscheinlich. Es wurden alle Patienten der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung der körperlichen Entwicklung im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score)

Tabelle 4-59: Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score)

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Körpergewicht (Z-Score)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-2,85 (1,90)
	Median (Min, Max)	-2,62 (-8,76; -0,12)
	95%-KI	-3,42; -2,28
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	-2,63 (1,74)
	Median (Min, Max)	-2,26 (-7,44; 0,02)
	95%-KI	-3,15; -2,10
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	0,22 (0,77)

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
	Median (Min, Max)	0,30 (-1,39; 2,38)
	95%-KI	-0,01; 0,45
	p-Wert ^a	0,0580
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Z-Scores wie aus dem TNO Groecalculator übernommen.		
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.		
KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

Tabelle 4-59 zeigt die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score). Gemessen wurde das Körpergewicht von 45 Patienten im Vergleich zum altersspezifischen Z-Score zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol. Zur Baseline betrug der Z-Score des Körpergewichts im Mittel -2,85 (SD = 1,90). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol lag der Mittelwert des Körpergewichts Z-Scores bei -2,63 (SD = 1,74). Der Mittelwert für diese Veränderung des Körpergewichts Z-Scores relativ zur Baseline lag bei 0,22 (SD = 0,77). Der p-Wert betrug 0,0580. Unter Behandlung mit Tiratricol erhöhte sich somit das Körpergewicht von MCT8-Patienten.

Tabelle 4-60: Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Körpergewicht (MCT8 Z-Score)		
Baseline	n	36
	Mittelwert (SD)	0,46 (1,79)
	Median (Min, Max)	0,48 (-4,90; 3,50)
	95%-KI	-0,15; 1,06
Monat 12	n	36
	Mittelwert (SD)	0,96 (1,70)
	Median (Min, Max)	1,00 (-3,52; 3,55)
	95%-KI	0,39; 1,54
Veränderung relativ zur Baseline	n	36
	Mittelwert (SD)	0,51 (0,76)
	Median (Min, Max)	0,49 (-0,93; 2,55)
	95%-KI	0,25; 0,76
	p-Wert ^a	0,0003
Der MCT8 Z-Score ist ein altersbereinigter Z-Score im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz (4). Für Patienten, die älter als 18 Jahre sind, wurden keine Z-Scores abgeleitet.		

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test. KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

Die Tabelle 4-60 beschreibt die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score). Gemessen wurde das Körpergewicht von 36 Patienten im Vergleich zum Z-Score von unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol. Zur Baseline betrug der Mittelwert des MCT8 Z-Scores 0,46 (SD = 1,79). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol lag der MCT8 Z-Score im Mittel bei 0,96 (SD = 1,70). Die Veränderung des Körpergewichts MCT8 Z-Scores im Verhältnis zum Alter relativ zur Baseline betrug 0,51 (SD = 0,76). Mit einem p-Wert von 0,0003 führt die Behandlung mit Tiratricol zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Körpergewichts im Vergleich zu unbehandelten Patienten.

Insbesondere Untergewicht und der Verlust an Muskelmasse ist ein Symptom der Thyreotoxikose, welches den Gesundheitszustand der Patienten maßgeblich beeinflusst. Starkes Untergewicht führt etwa zu einem geschwächten Immunsystem, was die Patienten besonders infektionsanfällig macht und birgt daher ein erhöhtes Sterberisiko (4, 17, 28). Der Gewichtsverlauf und die Schnelle der Zunahme ist patientenindividuell und weicht dabei stark von der Norm ab, was den Vergleich zu altersspezifischen Normwerten erschwert. Daher wurde die Veränderung des Körpergewichts auch zu unbehandelten MCT8-Patienten verglichen. Die Behandlung mit Tiratricol erhöhte sich das Körpergewicht der MCT8-Patienten statistisch signifikant im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten und verbessert damit eines der Hauptsymptome der MCT8-Defizienz.

Tabelle 4-61: Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score)

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Körpergröße (Z-Score)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-1,96 (1,58)
	Median (Min, Max)	-1,92 (-6,81; 1,52)
	95%-KI	-2,43; -1,48
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	-1,98 (1,47)
	Median (Min, Max)	-1,93 (-6,33; 0,86)
	95%-KI	-2,42; -1,53

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-0,02 (0,53)
	Median (Min, Max)	0,08 (-1,62; 1,28)
	95%-KI	-0,18; 0,14
	p-Wert ^a	0,8127
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Z-Scores wie aus dem TNO Groecalculator übernommen. a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test. KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

In Tabelle 4-61 wurde die Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score) erfasst. Gemessen wurde die Körpergröße von 45 Patienten anhand des Z-Score zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol. Der Z-Score der Körpergröße betrug zur Baseline im Mittel -1,96 (SD = 1,58). Nach 12 Monaten unter Behandlung mit Tiratricol lag der Mittelwert des Körpergröße Z-Scores bei -1,98 (SD = 1,47). Es wurde im Mittel eine relative Veränderung des Körpergröße Z-Scores im Vergleich zur Baseline von -0,02 (SD = 0,53) dokumentiert. Der p-Wert lag bei 0,8127. Demnach änderte sich die Körpergröße von MCT8-Patienten unter Behandlung mit Tiratricol im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten nicht.

Tabelle 4-62: Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Körpergröße (MCT8 Z-Score)		
Baseline	n	36
	Mittelwert (SD)	0,29 (1,16)
	Median (Min, Max)	0,10 (-1,52; 3,31)
	95%-KI	-0,10; 0,68
Monat 12	n	36
	Mittelwert (SD)	0,59 (1,26)
	Median (Min, Max)	0,42 (-1,36; 5,41)
	95%-KI	0,16; 1,01
Veränderung relativ zur Baseline	n	36
	Mittelwert (SD)	0,29 (0,62)
	Median (Min, Max)	0,36 (-1,31; 2,11)
	95%-KI	0,08; 0,50

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
	p-Wert ^a	0,0078
Der MCT8 Z-Score ist ein altersbereinigter Z-Score im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz (4). Für Patienten, die älter als 18 Jahre sind, wurden keine Z-Scores abgeleitet. a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test. KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

Die Tabelle 4-62 zeigt die Veränderung der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score) bei 36 Patienten zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol. Zur Baseline betrug der Mittelwert des MCT8 Z-Scores 0,29 (SD = 1,16). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol änderte sich der Mittelwert des MCT8 Z-Scores auf 0,59 (SD = 1,26). Die Veränderung des MCT8 Z-Scores relativ zur Baseline betrug im Mittel 0,29 (SD = 0,62). Der p-Wert lag bei 0,0078 und war damit statistisch signifikant. Demnach hat die Behandlung mit Tiratricol einen Einfluss auf die Körpergröße und behandelte Patienten wuchsen schneller als unbehandelte MCT8-Defizienz Patienten.

Die Thyreotoxikose hat ebenso schwerwiegende Folgen für die körperliche Entwicklung. Neben dem starken Untergewicht leiden die Patienten an Muskelschwund und einer geringen Körpergröße (4, 17-19). Da das Längenwachstum von MCT8-Patienten im Verlauf des Lebens durch verschiedene Faktoren, wie Skoliose und Kontrakturen erschwert ist (20), kann der Vergleich zu altersspezifischen Normwerten nicht aussagekräftig sein. Daher wurde neben dem Vergleich zu altersspezifischen Normwerten auch ein Vergleich zu unbehandelten MCT8-Patienten gewählt. Im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Patienten wachsen die Patienten unter Behandlung mit Tiratricol statistisch signifikant, was ebenso die Wirksamkeit von Tiratricol auf die Symptome der Thyreotoxikose verdeutlicht.

Tabelle 4-63: Veränderung des BMI im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score)

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Body-Mass-Index (Z-Score)		
Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	-2,35 (2,55)
	Median (Min, Max)	-1,73 (-10,38; 2,74)
	95%-KI	-3,11; -1,58
Monat 12	n	45
	Mittelwert (SD)	-2,09 (2,51)
	Median (Min, Max)	-1,77 (-9,34; 1,83)
	95%-KI	-2,85; -1,34

Variable	Statistik	Tiratricol (N=45)
Veränderung relativ zur Baseline	n	45
	Mittelwert (SD)	0,25 (1,41)
	Median (Min, Max)	0,09 (-1,88; 4,87)
	95%-KI	-0,17; 0,68
	p-Wert ^a	0,2348
Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrechen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Der BMI-Z-Score basiert auf dem Geburtsdatum des Patienten, dem Datum der Untersuchung, der Ethnie, der Körpergröße und dem Körpergewicht. a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test. KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung;		

Die Tabelle 4-63 zeigt die Veränderung des BMI im Vergleich zu den altersspezifischen Normwerten (Z-Score) bei 45 Patienten, die Tiratricol erhielten. Die Daten wurden zur Baseline und nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol erfasst. Zur Baseline lag der Mittelwert des BMI-Z-Scores bei -2,35 (SD = 2,55). Nach 12 Monaten wurde ein Mittelwert des BMI-Z-Scores von -2,09 (SD = 2,51) dokumentiert. Die Veränderung des BMI-Z-Scores lag bei 0,25 (SD = 1,41). Der p-Wert für die Veränderung betrug 0,2348. Die BMI-Z-Scores deuten hier entsprechend eine numerische Verbesserung zugunsten von Tiratricol an.

Zusammenfassend deutet eine Normalisierung der körperlichen Entwicklung auf eine Verbesserung des allgemeinen Ernährungszustands hin. Patienten mit MCT8-Defizienz leiden oft unter Untergewicht und verminderter Körpergröße aufgrund der peripheren Thyreotoxikose. Dies zeigt, dass Tiratricol erfolgreich den Hypermetabolismus adressiert, der durch die hohen T3-Spiegel verursacht wird.

4.3.2.3.7.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRIAC I	<p>Die Sicherheit und Verträglichkeit von Tiratricol wurden anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt.</p> <p>Ein UE wurde definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, einschließlich Ereignissen, die nicht notwendigerweise durch dieses Arzneimittel verursacht werden oder mit ihm in Zusammenhang stehen.</p> <p>Die UE und SUE (schwerwiegende UE) wurden unter der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Studie kontinuierlich im Studienverlauf bei allen Kontrollbesuchen und telefonischen Kontakten erfasst. Die Klassifizierung der UE und SUE erfolgte gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 22.0 nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Term (engl. Preferred Term, PT) und Die Beurteilung der Schweregrad eines UE anhand der CTCAE Version 5.0 (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events). Die Erhebung der UE erfolgte nach den allgemein anerkannten Standards.</p> <p>Schweregrad der UE</p> <p>Der Schweregrad eines UE wurde in 3 Schweregrade eingeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Bewusstsein für das Ereignis, aber leicht tolerierbar • Moderat: Die Beschwerden sind so stark, dass sie eine gewisse Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten verursachen • Schwer: Unfähigkeit, die gewohnte Tätigkeit auszuüben. <p>Schwerwiegendes UE (SUE)</p> <p>Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis oder eine unerwünschte Wirkung, die bei jeder Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt; • lebensbedrohlich ist (zum Zeitpunkt des Ereignisses); einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert; • zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung oder Invalidität führt, die nicht durch die Auswirkungen der krankheitsspezifischen Mutation zu erwarten ist; • vom Prüfer anderweitig als medizinisch bedeutsam eingestuft wird, d. h. wichtige unerwünschte Ereignisse/Reaktionen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht zum Tod oder zur Krankenhauseinweisung führen, aber den Patienten gefährden können oder einen Eingriff erfordern, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. <p>Zusammenhang der UE/ SUE mit der Studienmedikation</p> <p>Die UE und SUE wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation durch Prüfarzt und den behandelnden Arzt eingeschätzt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine offene, einarmige Interventionsstudie, die entsprechend mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht. Damit muss auch für die Sicherheitsendpunkte von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte erscheint aufgrund der standardisierten und systematischen Erfassung der UE und SUE unwahrscheinlich. Es wurden alle Patienten der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unerwünschte Ereignisse – Übersicht

Tabelle 4-65: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Studien TRIAC I, die bis zum Ende des Auswertungszeitraum auftraten

Unerwünschte Ereignisse	Tiratricol (N=46)
	n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	43 (93,5)
Schweregrad der UE	
Nicht schwere UE	41 (89,1)
Schwere UE	12 (26,1)
Schwerwiegende UE (SUE)	18 (39,1)
SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)
SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	1 (2,2)
UE, die zum Tod führten	1 (2,2)
Die Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Analysesatz. N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-65 zeigt eine Übersicht aller unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) unter Therapie mit Tiratricol, die bis zum Ende des Auswertungszeitraums auftraten.

Insgesamt traten bei 43 Patienten (93,5 %) UE auf. Aufgeschlüsselt nach Schweregraden wurde bei 41 Patienten (89,1 %) nicht-schwere UE festgestellt. Bei 12 Patienten (26,1 %) wurden UE als schwer eingestuft. Schwerwiegende UE (SUE) erlebten 18 Patienten (39,1 %) unter der Behandlung mit Tiratricol, keines wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation

eingestuft. Ein Patient (2,2 %) erlitt SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Zudem erlitt ein Patient (2,2 %) UE, die zum Tod führten.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten

Tabelle 4-66: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten, nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse	Tiratricol (N=45)
SOC PT	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (28,3)
Diarrhoe	5 (10,9)
Erbrechen	5 (10,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (80,4)
Bronchitis	6 (13,0)
Gastroenteritis	11 (23,9)
Grippe	9 (19,6)
Nasopharyngitis	11 (23,9)
Otitis media	5 (10,9)
Infektion der oberen Atemwege	9 (19,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (15,2)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (13,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (17,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (10,9)
Die Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Analysesatz. SOC und PT wurden nur angegeben, wenn sie bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse.	

In Tabelle 4-66 sind UE, die bei mindestens 10 % der Patienten, unter Therapie mit Tiratricol während des Studienzeitraums auftraten, nach SOC und PT aufgelistet.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 13 Patienten (28,3 %) unerwünschten Ereignisse auf, darunter erlitten 5 Patienten (10,9 %) Diarrhoe und 5 Patienten (10,9 %) Erbrechen.

In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden bei 37 Patienten (80,4 %) UE dokumentiert. Dabei wurden bei 6 Patienten (13,0 %) eine Bronchitis, bei 11 Patienten (23,9 %) eine Gastroenteritis, bei 9 Patienten (19,6 %) eine Grippe, bei 11 Patienten (23,9 %)

eine Nasopharyngitis, bei 5 Patienten (10,9 %) eine Otitis media und bei 9 Patienten (19,6 %) Infektionen der oberen Atemwege festgestellt.

Bei 7 Patienten (15,2 %) traten in der SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ UE auf. Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ erlitten 6 Patienten (13 %) UE. Es traten in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei 8 Patienten (17,4 %) UE auf. Innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ wurden bei 5 Patienten (10,9 %) UE dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten.

Tabelle 4-67: Häufige schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten, nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse	Tiratricol (N=46)
	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (13,0)
N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse. Die Prozentsätze beziehen sich auf N. SOC's und PT's werden nur angegeben, wenn sie bei mindestens 5% der Patienten auftreten.	

Die Tabelle 4-67 zeigt die schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten unter der Therapie mit Tiratricol während des Behandlungszeitraums auftraten.

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ erlitten 6 Patienten (13,0 %) schwere UE.

Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende Ereignisse, nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten

Tabelle 4-68: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten, nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse	Tiratricol (N=46)
	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (21,7)
Bronchitis	3 (6,5)
Die Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Analysesatz. SOC und PT wurden nur angegeben, wenn sie bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse.	

In Tabelle 4-68 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten unter der Behandlung mit Tiratricol auftraten.

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ erlitten 10 Patienten (21,7 %) SUE, darunter wurden bei 3 Patienten (6,5 %) eine Bronchitis festgestellt.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten nach SOC und PT

Tabelle 4-69: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten und unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten, nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse	Tiratricol (N=46)
	n (%)
Endokrine Erkrankungen	1 (2,2)
Autoimmune Erkrankung der Schilddrüse	1 (2,2)
Die Prozentsätze beziehen sich auf N. SOC's und PT's werden nur angegeben, wenn sie bei mindestens 5% der Patienten auftreten. N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse.	

In Tabelle 4-53 werden die UE nach SOC und PT, die unter Behandlung mit Tiratricol während des Auswertungszeitraums auftraten und zum Abbruch der Studienmedikation führten, gezeigt. Innerhalb der SOC „Endokrine Erkrankungen“ erlitt ein Patient (2,2 %) UE. Es handelte sich dabei um eine autoimmune Erkrankung der Schilddrüse, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

Tabelle 4-70: Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und unter der Therapie mit Tiratricol in der Studie TRIAC I auftraten

Unerwünschte Ereignisse	Tiratricol (N=46)
	n (%)
UE, die zum Tod führten	1 (2,2)
Die Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Analysesatz. N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-70 zeigt UE, die unter Therapie mit Tiratricol während des Behandlungszeitraums zum Tod führten.

Insgesamt erlitt 1 Patient (2,2 %) UE, die zum Tod führten.

Dabei handelte es sich um einen 12-jährigen Jungen, bei dem neben einem MCT8-Mangel auch Skoliose, Krampfanfälle und eine gastroösophageale Refluxerkrankung festgestellt wurden. Nach anamnetisch zweitägigem Durchfall und Erbrechen wurde er mit Atemnot im Bett aufgefunden und war nicht ansprechbar. Bei der Einlieferung ins Krankenhaus wurde bei ihm ein kurzer, sich selbst beendender generalisierter tonisch-klonischer Anfall festgestellt. Nach

seiner Einlieferung verschlechterte sich sein Zustand. Der Tod trat nach vier Tagen aufgrund von Multiorganversagen ein, welcher auf systemischen Entzündungsreaktionssyndroms (SIRS)/septischen Schocks zurückzuführen war und als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation eingestuft wurde.

4.3.2.3.7.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.8 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Publikationen

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 (13)

Studienberichte

Erasmus Medical Center. Clinical Study Report. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The Triac Trial. Version 2 vom 06.09.2023. 2023 (45)

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 (5)

Erasmus Medical Center. Statistical Analysis Plan. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The Triac Trial. 2018 (44)

Registereinträge

ClinicalTrials.gov: NCT02060474; Erasmus Medical Center. Thyroid Hormone Analog Therapy of Patients With Severe Psychomotor Retardation Caused by Mutations in the MCT8 Thyroid Hormone Transporter: The Triac Trial. 2014. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060474> (42)

EU Clinical Trials: 2014-000178-20; Erasmus Medical Centre. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The Triac Trial. 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000178-20 (43)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

MCT8-Defizienz ist eine extrem seltene Erkrankung. 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.

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 (3). Dabei wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet formal Best-Supportive-Care (BSC) als derzeitiger Versorgungsstandard in der Behandlung von MCT8-Defizienz Patienten definiert.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Emcitate® (Tiratricol) bei Kindern und Erwachsenen mit MCT8-Defizienz in der Phase II-Studie TRIAC I untersucht.

Studienqualität

Die Studie TRIAC I ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase IIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Tiratricol-Behandlung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten jeglichen Alters zu untersuchen. Die Patienten erhielten Tiratricol in Verbindung mit Best Supportive Care. Bei einer Kohorte von Patienten folgte auf die 12-monatigen Studienphase eine entsprechender Verlängerungszeitraum der Behandlung von bis zu 3,5 Jahren. Da es sich bei Studie TRIAC I um eine offene, einarmige Studie handelt, muss von einem gewissen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Evidenzstufe

Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA wird die Studie TRIAC I der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet. Randomisierte, direkt vergleichende Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tiratricol sind aufgrund der extrem seltenen Erkrankung für das Anwendungsgebiet nicht verfügbar.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Endpunkte sind im Indikationsgebiet der MCT8-Defizienz von hoher Validität. In der Studie TRIAC I wurde die Krankheitsschwere und die Symptomatik der Patienten mithilfe verschiedener Endpunkte erfasst. Eine ausführliche Darstellung der Patientenrelevanz und Validität der erhobenen Endpunkte ist im Abschnitt 4.2.5.2 „Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien“ beschrieben.

Dabei ist eine Reduktion des T3-Spiegels das zentrale Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz Patienten. Die Dysregulation der Schilddrüsenhormone führt zu dem komplexen und schwerwiegenden klinischen Bild der MCT8-Defizienz. Dabei ist insbesondere der T3-Spiegel der zentrale klinisch relevante Parameter, sowohl in der kontinuierlichen Beurteilung der Thyreotoxikose und der Therapiesteuerung (4). Die Schilddrüsenhormonparameter im Serum (T4, fT4, rT3 und TSH) wurden mit Hilfe von standardisierten, validierten Labortests gemessen.

Weitere wichtige Parameter der Thyreotoxikose bei MCT8-Defizienz Patienten ist die Herzfrequenz und der Blutdruck. Die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck wurden im Rahmen der Kontrollbesuche in der Studie TRIAC I in der Abteilung für Kardiologie vom Prüfarzt gemessen. Die Messung beinhaltete: ein EKG zur Untersuchung auf Herzrhythmusstörungen, Tachykardie und frühere Herzinfarkte; eine ambulante 24-Stunden-Herzüberwachung zur Feststellung von Herzrhythmusstörungen; ein transthorakaler Herzultraschall zur Beurteilung der Herzgröße und -funktion. gemessen.

Des Weiteren wurde in der Studie TRIAC I der Behandlungseffekt von Tiratricol mittels Erhebung der Körpergröße und Körpergewicht sowie Body-Mass-Index (BMI) anhand von Z-Scores bestimmt (5). Der Z-Score gibt an, wie stark das Körpergewicht, die Körpergröße oder der BMI der MCT8-Patienten im Vergleich zum altersabhängigen Durchschnittsgewicht der Normalbevölkerung abweicht. Die Messung des Körpergewichts erfolgt anhand klinisch anerkannter und standardisierter Methoden, welche kalibriert, valide, objektiv und reproduzierbar sind. Durch die Verwendung des altersabhängigen Z-Scores für das Körpergewicht besteht zudem keine Verzerrung der Ergebnisse durch den natürlichen Wachstumsprozess von Kindern und Jugendlichen.

Die Sicherheit von Tiratricol wurde abschließend standardisiert, valide und transparent anhand der Inzidenz unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bestimmt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Tiratricol (Emcitate®) ist zugelassen für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8)(Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt und erhielt am 08. Januar 2018 den Status als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Designation) (2). Die EU-Zulassung erfolgte am 12. Februar 2025 und bestätigte die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Tiratricol (1, 6, 7).

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 (8).

Die relevanten Ergebnisse aus der Studie TRIAC I zur Ableitung des Zusatznutzens von Tiratricol sind in Tabelle 4-71 tabellarisch zusammengefasst und werden im Folgenden beschrieben.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie TRIAC I einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
<i>Todesfälle</i>		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.	
Morbidität		

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum		
Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 323,44 (100,83) ng/dl 4,97 (1,55) nmol/l Monat 12 (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): 118,26 (44,63) ng/dl 1,82 (0,69) nmol/l Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 45/45) Mittelwert (SD): -205,18 (101,62) ng/dl 95 %-KI = -235,71; -174,65 p-Wert^a = <0,0001 -3,15 (1,56) nmol/l 95 %-KI = -3,62; -2,68 p-Wert^a = <0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Herzfrequenz und Bluthochdruck		
Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline.	Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 107,11 (8,36) mmHg Monat 12 (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 103,03 (10,36) mmHg Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): -4,09 (11,62) mmHg 95 %-KI = -8,08; -0,10 p-Wert^a = 0,0451	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 63,66 (8,90) mmHg Monat 12 (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): 62,94 (9,77) mmHg Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 35/35) Mittelwert (SD): -0,71 (11,68) mmHg 95 %-KI = -4,73; 3,30 p-Wert ^a = 0,7198	
Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline	Baseline (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): 112,44 (23,13) bpm Monat 12 (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): 103,50 (16,99) bpm Veränderung relativ zur Baseline (n/N = 34/35) Mittelwert (SD): -8,94 (19,07) 95 %-KI = -15,59; -2,29 p-Wert^a = 0,0100	

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

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	p-Wert ^a = 0,2348	
Sicherheit		
Inzidenz von UE und SUE		
Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad	N=46 Unerwünschte Ereignisse (UE): 43 (93,5 %) Nicht schwere UE: 41 (89,1 %) Schwere UE: 12 (26,1 %)	Kein größerer Schaden
Auftreten von SUE	Schwerwiegende UE (SUE): 18 (39,1 %) SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation: 0 (0,0 %)	
Auftreten von UE, die zum Tod führen	UE, die zum Tod führten: 1 (2,2 %)	
Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen	SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: 1 (2,2 %)	
<p>Bei Patienten, die die Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Analysesatz.</p> <p>a: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.</p> <p>b: Z-Scores wie aus dem TNO Groecalculator übernommen.</p> <p>c: Der MCT8 Z-Score ist ein altersbereinigter Z-Score im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz (4). Für Patienten, die älter als 18 Jahre sind, wurden keine Z-Scores abgeleitet.</p> <p>d: Der BMI-Z-Score basiert auf dem Geburtsdatum des Patienten, dem Datum der Untersuchung, der Ethnie, der Körpergröße und dem Körpergewicht.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analysesatz; n: Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; T3: Trijodthyronin</p>		

Morbidität

Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum

MCT8 ist ein ubiquitär exprimierter Schilddrüsenhormontransporter, der die intrazelluläre Bioverfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen durch die Plasmamembran vor allem in der Schilddrüse, der Leber, den Nieren und im Gehirn steuert (9). Die MCT8-Defizienz ist primär durch eine Störung der Homöostase der Schilddrüsenhormone gekennzeichnet und manifestiert sich in einem niedrigen zerebralen T3-Spiegel und einem erhöhten peripheren T3-Spiegel im Serum (10).

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

Baseline betrug die T3-Konzentration im Serum im Mittel 323,44 ng/dl (SD = 100,83) / 4,97 nmol/l (SD = 1,55).

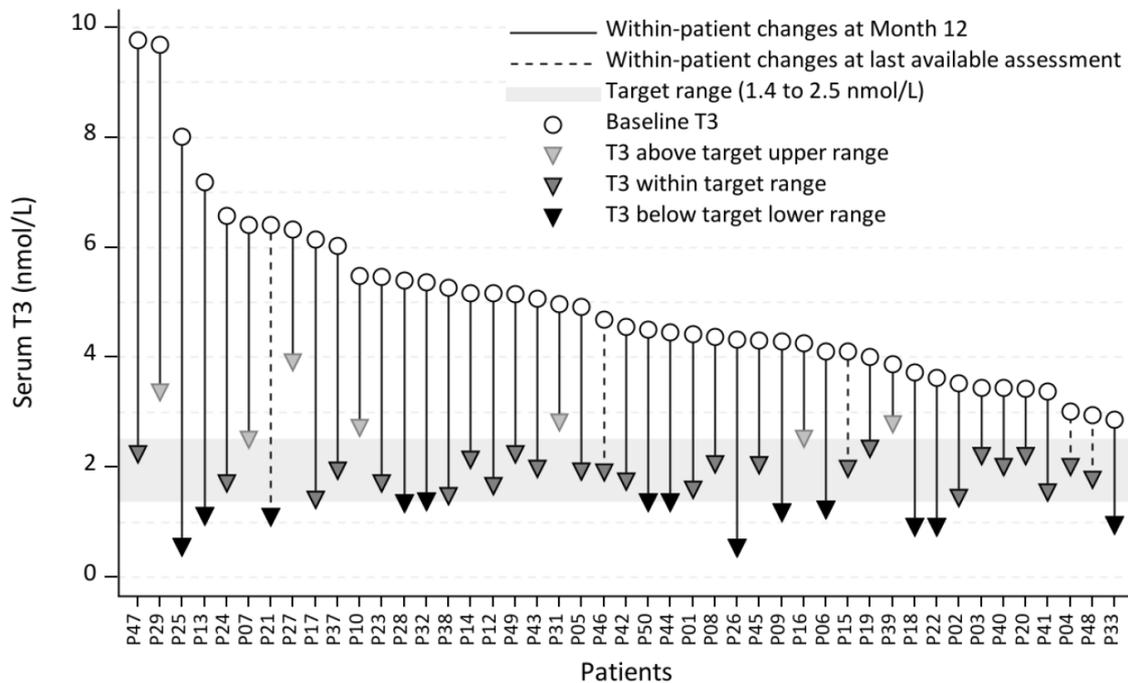


Abbildung 6: Serum-T3 Spiegel, Veränderung zur Baseline bis Monat 12 pro Patient

Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol normalisierte sich die T3-Konzentration im Serum im Mittel auf 118,26 ng/dl (SD = 44,63)/ 1,82 nmol/l (SD = 0,69). Die Veränderung der T3-Konzentration im Serum relativ zur Baseline lag bei -205,18 ng/dl (SD = 101,62)/ -3,15 nmol/l (SD = 1,56). Der p-Wert für die Veränderung der T3-Konzentration im Serum relativ zur Baseline betrug $< 0,0001$ und war damit statistisch signifikant. Es zeigt sich, dass sich der Serum T3 Spiegel bei 43 von 45 Patienten (96 %) zu einem gewissen Zeitpunkt im Zielbereich von durchschnittlich 1,8 nmol/l befand. Im Monat 12 bzw. bei der letzten verfügbaren Auswertung lagen 38 von 45 Patienten (84 %) mit ihrem T3-Serumspiegel innerhalb oder unterhalb des Zielbereichs (siehe Abbildung 6).

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

Die Thyreotoxikose entsteht primär durch eine Erhöhung der Serumspiegel des zirkulierenden, bioaktiven Schilddrüsenhormons T3. Jedoch sind auch weitere Schilddrüsenhormone beeinflusst und agieren in einem dynamischen Netzwerk. Unter physiologischen Bedingungen

misst der Hypothalamus die T3 und T4-Konzentration im Hirn und regt je nach vorliegenden T3 und T4-Titern die Hypophyse an, TSH auszuschütten. Das ausgeschüttete TSH regt wiederum die T4 und T3-Produktion in der Schilddrüse an. Im peripheren Gewebe wird dann T4 in T3 umgewandelt, was die Gesamtkonzentration von T3 in der Peripherie erhöhen kann. In der MCT8-Defizienz kann diese Umwandlung zusätzlich zum erhöhten T3-Spiegel beitragen und somit die Thyreotoxikose verstärken. Des Weiteren wird vermutet, dass aufgrund einer unzureichenden MCT8-vermittelten Schilddrüsenhormonausscheidung T4 in den Nieren gefangen wird, was zu einer Hochregulierung der Typ-I-Deiodinase (DIO1) führt. Im Anschluss an diese erhöhte Expression von DIO1 wird T4 durch die Diodinase1 schnell in T3 umgewandelt und durch andere Transporter in den Blutkreislauf freigesetzt, was ebenso zu einer erhöhten T3-Konzentration im Serum beiträgt (11). Durch das Fehlen von T3 im zentralen Nervensystem wird durch den Hypothalamus keine adäquate Reduktion der TSH-Produktion in der Hypophyse eingeleitet, was zu einer gleichbleibenden Stimulation der Schilddrüse, trotz erhöhter T3 Werte in der Peripherie führt. In der Schilddrüse werden somit weiterhin T4 und T3 produziert, was durch die obenstehenden Effekte, zu einem noch stärkeren Anstieg von T3 im peripheren Gewebe führt. Ein zusätzlicher Marker für die periphere Thyreotoxikose ist das Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), das durch die Leber als Reaktion auf die erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentration gebildet wird. Da SHBG als Marker für die periphere Thyreotoxikose fungieren kann, ist es für die MCT8-Defizienz, welche neben der Entwicklungsstörung durch eine periphere Thyreotoxikose geprägt ist, patientenrelevant (12). Zusätzlich stellt der reverse T3-Titer ein Maß für die Verstoffwechslung und Menge von T4 in der Peripherie dar. Über die Konzentration von reversen T3 kann somit auch der Therapieerfolg, die Senkung der Schilddrüsenhormonkonzentration ermittelt und kontrolliert werden (12).

In der Studie TRIAC I zeigt sich nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol bei den Patienten mit MCT8-Defizienz eine statistisch signifikante Reduktion der TSH-Konzentration im Serum. Die Senkung des TSH-Spiegels auf normale Werte ist ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit der Tiratricol-Behandlung und deutet auf eine Verbesserung der Schilddrüsenhormon-Regulation im Körper hin. Dies ist besonders wichtig, da, wie oben beschrieben, bei Patienten mit MCT8-Defizienz die normale Rückkopplungsschleife zwischen Schilddrüsenhormonen und TSH gestört ist. Zu den endokrinen Anomalien bei Patienten mit MCT8-Mangel gehört zudem ein niedriger T4-Serumspiegel. Da Tiratricol die TSH-Produktion in der Hypophyse supprimiert, resultiert dies in einer Verringerung der TSH-Stimulation der Schilddrüse und führt zu einer weiteren verminderten T4-Produktion und somit zu niedrigeren freien und totalen T4-Spiegeln im Serum. Obwohl Tiratricol zu einer weiteren Senkung des freien T4-Spiegels im Serum führt, scheinen die thyreomimetischen Effekte von Tiratricol in den peripheren Organen diesbezüglich kompensatorisch zu wirken. Während der gesamten Studie wurde aktiv auf klinische und biochemische Anzeichen einer Hypothyreose bei den Patienten geachtet, was sich zu keinem Zeitpunkt bestätigte (13). Die Senkung des reversen T3 durch Tiratricol bei MCT8-Defizienz ist ebenfalls Teil der umfassenden Normalisierung des Schilddrüsenhormonstoffwechsels, die durch diese Behandlung erreicht wird. Da rT3 hauptsächlich durch Dejodierung von T4 entsteht, führt weniger verfügbares T4 zu einer geringeren rT3-Produktion. Tiratricol normalisiert den T3-Spiegel im Serum, was die

Konversion von T4 zu rT3 weiter reduzieren kann, da weniger T4 für diese Umwandlung zur Verfügung steht. Zusammen mit der Normalisierung von T3 und TSH sowie den beobachteten klinischen Verbesserungen unterstützt dies den Einsatz von Tiratricol als vielversprechende Therapieoption für Patienten mit MCT8-Defizienz. Zudem ist die Senkung des SHBG-Spiegels ebenfalls ein Indikator für die systemische Wirksamkeit der Tiratricol-Behandlung und deutet daher auf eine Verbesserung der gesamten Schilddrüsenhormon-Regulation im Körper hin. Es zeigt, dass Tiratricol erfolgreich die periphere Thyreotoxikose adressiert.

Herzfrequenz und Bluthochdruck

MCT8-Patienten leiden an einer chronischen peripheren Thyreotoxikose, die u. a. zu einer erhöhten Herzfrequenz und einem erhöhten Blutdruck führt. Mehr als 75 % der MCT8-Patienten haben vorzeitige Vorhofkontraktionen und Herzrhythmusstörungen (14, 15). Zudem leiden mehr als 30 % der MCT8-Patienten an einer Ruhetachykardie (4). Dies äußert sich durch Symptome wie Schwindel, Bewusstlosigkeit und Schmerzen in der Brust (16). Bereits eine subklinische Thyreotoxikose kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG führen und damit die Funktion des Herzens beeinträchtigen (14). Durch chronische Tachykardie und Herzrhythmusstörungen wird das Herz anhaltend belastet, was zu einem plötzlichen Herztod, eine der möglichen Todesursachen der MCT8-Defizienz führen kann (4). Die Linderung der beschriebenen kardialen Symptomatik hat somit für den Patienten einen zentralen und überlebenswichtigen Stellenwert in einer Therapie.

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

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

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

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

betrug 0,0100. Die Behandlung mit Tiratricol reduzierte demnach die Herzfrequenz statistisch signifikant

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

Körperliche Entwicklung

Aufgrund der peripheren chronischen Thyreotoxikose leiden die Patienten unter anderem an einem starken Hypermetabolismus. Dies hat verschiedene, schwerwiegende Folgen für die körperliche Entwicklung, etwa starkes und sich mit der Zeit verschlechterndes Untergewicht, Ernährungsprobleme, Muskelschwund und eine geringe Körpergröße (4, 17-19).

Der Behandlungseffekt von Tiratricol wurde mittels Erhebung der Körpergröße und Körpergewicht sowie Body-Mass-Index (BMI) in der Studie TRIAC I anhand von altersspezifischen Z-Scores sowie die Körpergröße und das Körpergewicht im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizient Patienten (MCT8 Z-Scores) bestimmt (5).

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

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

Da das Längenwachstum von MCT8-Patienten im Verlauf des Lebens durch verschiedene Faktoren, wie Skoliose und Kontrakturen erschwert ist (20), kann der Vergleich zu altersspezifischen Normwerten nicht aussagekräftig sein. Daher wurde neben dem Vergleich zu altersspezifischen Normwerten auch ein Vergleich zu unbehandelten MCT8-Patienten gewählt. Zur Baseline betrug der Mittelwert des Körpergröße MCT8 Z-Scores bei 36 Patienten 0,29 (SD = 1,16). Nach 12 Monaten Behandlung mit Tiratricol änderte sich der Mittelwert des Körpergröße MCT8 Z-Scores auf 0,59 (SD = 1,26). Die Veränderung des MCT8 Z-Scores relativ zur Baseline betrug im Mittel 0,29 (SD = 0,62). Der p-Wert lag bei 0,0078 und war damit statistisch signifikant. Demnach hat die Behandlung mit Tiratricol einen Einfluss auf die Körpergröße und behandelte Patienten wuchsen schneller als unbehandelte MCT8-Defizienz Patienten.

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

Sicherheit

Inzidenz von UE und SUE

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

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

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

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

war und als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation eingestuft wurde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tiratricol (Emcitate®) 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 am 12. Februar 2025 die EU-Zulassung. Seit dem 08. Januar 2018 hat Emcitate® den Status als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Designation) (1, 2, 6, 7). 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.

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

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

Der Markteintritt von Tiratricol gibt Patienten mit MCT8-Defizienz erstmals die Möglichkeit, ihre schwerwiegende und seltene Erkrankung neben einer rein symptomatischen Therapie nun effektiv, sicher und kausal behandeln zu lassen. Vor dem Hintergrund der oben genannten

Datenlage, der Seltenheit und Schwere der Erkrankung sowie dem hohen therapeutischen Bedarf sieht Egetis für die Gesamtpopulation einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Monocarboxylat-Transporter-8 (MCT8)-Defizienz	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die MCT8-Defizienz gilt als ultra-seltene Erkrankung, d.h. sie tritt weltweit extrem selten auf bis 2020 waren lediglich 320 Fälle beschrieben (47). Aus diesem Grund war die Anzahl der Studienteilnehmer (insgesamt 46 Patienten) begrenzt und die Studie TRIAC I zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tiratricol (Emcitate®) konnte lediglich als einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudien konzipiert und durchgeführt werden. RCT oder nicht randomisierte vergleichende Studien liegen nicht vor.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation Tiratricol: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 11.03.2025. 2025.
2. 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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-203 2023.
4. 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.
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. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of Positive Opinion, Emcitate. Stand: 12.12.2024. 2024.
7. 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.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024. 2024.
9. Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid Hormone Transporters. *Endocr Rev.* 2020;41(2).

10. Vatine GD, Al-Ahmad A, Barriga BK, Svendsen S, Salim A, Garcia L, et al. Modeling Psychomotor Retardation using iPSCs from MCT8-Deficient Patients Indicates a Prominent Role for the Blood-Brain Barrier. *Cell Stem Cell*. 2017;20(6):831-43.e5.
11. van Geest FS. Thyroid hormone signalling disorders: Enhancing fundamental and clinical understanding and therapy development. Doctoral Thesis, Erasmus University Rotterdam. 2023.
12. 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.
13. 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.
14. Aweimer A, Schiedat F, Schöne D, Landgrafe-Mende G, Bogossian H, Mügge A, et al. Abnormal Cardiac Repolarization in Thyroid Diseases: Results of an Observational Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:738517.
15. Ahmad M, Reddy S, Barkhane Z, Elmadi J, Satish Kumar L, Pugalenthil LS. Hyperthyroidism and the Risk of Cardiac Arrhythmias: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(4):e24378.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Fu J, Dumitrescu AM. Inherited defects in thyroid hormone cell-membrane transport and metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(2):189-201.
21. Medina-Gomez G, Calvo RM, Obregon MJ. Thermogenic effect of triiodothyroacetic acid at low doses in rat adipose tissue without adverse side effects in the thyroid axis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(4):E688-97.
22. Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Triiodothyroacetic acid in health and disease. *J Endocrinol*. 2017;234(2):R99-r121.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 2023.
24. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1097-142.
25. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-82.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Lumasiran (Hyperoxalurie) 2021.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumasiran (Hyperoxalurie) 2021.
28. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(1):24-8.
29. Mireku MO, Cot M, Massougbodji A, Bodeau-Livinec F. Relationship between Stunting, Wasting, Underweight and Geophagy and Cognitive Function of Children. *J Trop Pediatr.* 2020;66(5):517-27.
30. 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.
31. Tuchendler D, Bolanowski M. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Res.* 2014;7(1):12.
32. Veldscholte K, Barjaktarovic M, Trajanoska K, Jaddoe VWV, Visser TJ, de Rijke YB, et al. The Association of Thyroid Function With Bone Density During Childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4125-34.
33. Mannsdorfer K, Ehrmann A, Eisele A, Mühleis A, Torcka W, Bitzer M, et al. Ernährungsstatus, Krankenhausverweildauer und Lebensqualität von Patienten vor Implementierung eines Ernährungsteams – eine Querschnittsstudie an einem deutschen Universitätsklinikum. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2014;39(03):P39.
34. Koletzko B, Jochum F, Saadi S, Stajer K, Wagner K, Zylajew W, et al. Untergewicht und Mangelernährung bei pädiatrischen Patienten. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2019;167(11):1022-6.
35. de Onis M, Blossner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol.* 2003;32(4):518-26.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) 2022.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase). 2022.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sebelipase alfa – Neubewertung nach Fristablauf (Mangel an lysosomaler saurer Lipase). 2021.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sebelipase alfa Neubewertung nach Fristablauf (Mangel an lysosomaler saurer Lipase). 2021.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

- Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B). 2023.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021.
 42. 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.
 43. EU Clinical Trials Register. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The Triac Trial. 2014.
 44. Erasmus Medical Center. Statistical Analysis Plan. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The Triac Trial. 2018.
 45. Erasmus Medical Center. Clinical Study Report. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the MCT8 thyroid hormone transporter: The Triac Trial. Version 2 vom 06.09.2023. 2023.
 46. Egetis Therapeutics AB. Datentabellen der post-hoc durchgeführten Analysen der Studie TRIAC I. 2024.
 47. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2025	
Zeitsegment	Ohne Einschränkung bis 10.03.2025	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((AllanHerndon or Allan Herndon or AllanHerndonDudley or Allan Herndon Dudley) NEAR/4 syndrome) or AHDS or ((MCT8* or monocarboxylate transporter 8) NEAR/6 deficienc*) or X-linked mental retardation with hypotonia):ti,ab,kw	271
2	(Emcitate or Tiratricol or TRIAC or triiodothyroacetic acid or triiodothyro acetic acid or Triiodothyroacetate or Tiratricolum or Triacana or Teatrois or "[4 (4 hydroxy 3 iodophenoxy) 3,5 diiodophenyl]acetic acid" or "alpha [4 (3 iodo 4 hydroxyphenoxy) 3,5 diiodophenyl] acetic acid" or "51-24-1" or (MCT8 deficiency NEAR/14 treat*)):ti,ab,kw	20
3	#1 and #2	6

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2025	
Zeitsegment	1946 bis 10.03.2025	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((AllanHerndon or Allan Herndon or AllanHerndonDudley or Allan Herndon Dudley) adj4 syndrome) or AHDS or ((MCT8* or monocarboxylate transporter 8) adj6 deficienc*) or X-linked mental retardation with hypotonia).mp.	391
2	(Emcitate or Tiratricol or TRIAC or triiodothyroacetic acid or triiodothyro acetic acid or Triiodothyroacetate or Tiratricolum or Triacana or Teatrois or "[4 (4 hydroxy 3 iodophenoxy) 3,5 diiodophenyl]acetic acid" or "alpha [4 (3 iodo 4 hydroxyphenoxy) 3,5 diiodophenyl] acetic acid" or "51-24-1" or (MCT8 deficiency adj14 treat*)):mp.	504
3	1 and 2	48

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2025	
Zeitsegment	1974 bis 10.03.2025	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Allan-Herndon-Dudley syndrome/ or (((AllanHerndon or Allan Herndon or AllanHerndonDudley or Allan Herndon Dudley) adj4 syndrome) or AHDS or ((MCT8* or monocarboxylate transporter 8) adj6 deficienc*) or X-linked mental retardation with hypotonia).mp.	612
2	Tiratricol/ or (Emcitate or Tiratricol or TRIAC or triiodothyroacetic acid or triiodothyro acetic acid or Triiodothyroacetate or Tiratricolum or Triacana or Teatrois or "[4 (4 hydroxy 3 iodophenoxy) 3,5 diiodophenyl]acetic acid" or "alpha [4 (3 iodo 4 hydroxyphenoxy) 3,5 diiodophenyl] acetic acid" or "51-24-1" or (MCT8 deficiency adj14 treat*).mp.	717
3	1 and 2	89

Anhang 4-B Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	14.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Emcitate OR Tiratricol
Treffer	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	14.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Emcitate OR Tiratricol
Treffer	3

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	14.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Emcitate OR Tiratricol
Treffer	21 Einträge für 8 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	ICTRP. CTIS2024-516124-34-00. Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency): a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516124-34-00 . 2024.	A6: Studiendauer (30 Tage), Studie befindet sich noch in der Rekrutierung
2	ICTRP. EUCTR2022-001478-78-NL. Withdrawal of Tiratricol treatment of children with Monocarboxylate Transporter 8 deficiency: reTRIACt. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001478-78-NL . 2022.	A6: Studiendauer (30 Tage), Studie befindet sich noch in der Rekrutierung
3	Freund M, Chatterjee K, Van Geest F, Van Der Most F, Bowers D, Persson A, et al. Effects of tiratricol treatment withdrawal in MCT8 deficiency: reTRIACt Trial. <i>Hormone research in paediatrics</i> . 2023;96:124-5.	A7: Publikationstyp
4	ClinicalTrials.gov. NCT05579327. Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males With Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05579327 . 2023.	A6: Studiendauer (30 Tage), Studie befindet sich noch in der Rekrutierung
5	Bauer AJ. Triac in the treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2019;7(9):661-3.	A7: Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT03783988	Tropea Development AB. Study With a Topical Gel Containing TRIAC and DHEA in Subjects With Skin Atrophy Due to Glucocorticoids. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03783988	A2: Prüfintervention
2	NCT02396459	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Triac Trial II in MCT8 Deficiency Patients. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02396459	A2: Prüfintervention nicht gemäß Fachinformation
3	NCT06566066	Charite University B, Germany,. Register for Patients With Thyroid Hormone Resistance. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06566066	A5: Studientyp
4	NCT05019417	Kaplan Medical Center. Glycerol-Phenylbutyrate Treatment in Children With MCT Mutation (Allan-Herndon- Dudley Syndrome). 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05019417	A2: Prüfintervention
5	NCT05019417	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Expanded Access Program for Tiratricol in Patients with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05911399	A5: Studientyp
6	NCT05579327	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males with Monocarboxylate	A6: Studiendauer (30 Tage), Studie

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
		Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency). 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05579327	befindet sich noch in der Rekrutierung
EU Clinical Trials Register			
1	2019-003370-35	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Tiratricol treatment of children with Monocarboxylate Transporter 8 deficiency: Triac Trial II. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003370-35	A2: Prüfintervention nicht gemäß Fachinformation
2	2022-001478-78	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency): A Double blind, Randomized, Placebo controlled Study. 2023. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001478-78	A6: Studiendauer (30 Tage), Studie befindet sich noch in der Rekrutierung
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)			
1	NCT02396459	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Tiratricol Treatment of Children with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Triac Trial II. 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02396459	A2: Prüfintervention nicht gemäß Fachinformation
2	EUCTR2022-001478-78-NL	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency): A Double blind, Randomized, Placebo controlled Study - ReTRIACt. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001478-78	A6: Studiendauer (30 Tage), Studie befindet sich noch in der Rekrutierung
3	NCT05579327	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency): a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05579327	A6: Studiendauer (30 Tage), Studie befindet sich noch in der Rekrutierung
4	NCT05911399	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Expanded Access Program for Tiratricol in Patients With Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency Also Known as Allan-Herndon-Dudley Syndrome (AHDS). 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05911399	A5: Studientyp
5	ISRCTN98332431	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Bioequivalence of two tiratricol tablets and relative bioavailability of tiratricol in the fasted and fed state in healthy male subjects combined with an assessment of dose-proportionality: a randomised, five-period crossover study. 2023. https://www.isrctn.com/ISRCTN98332431	A5: Studientyp
6	CTIS2024-516124-34-00	Rare Thyroid Therapeutics International AB. Withdrawal of Tiratricol Treatment in Males with Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency (MCT8 Deficiency): A Doubleblind, Randomized, Placebocontrolled Study (MCT8-2021-3 (ReTRIACt)) - MCT8-2021-3. 2024. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516124-34-00	A6: Studiendauer (30 Tage), Studie befindet sich noch in der Rekrutierung
7	ISRCTN98332431	Rare Thyroid Therapeutics International AB. A study in healthy volunteers to compare two different shaped	A5: Studientyp

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
		Tiratricol tablets dissolved in water and to look at the effect of food on different doses of one shape of Tiratricol tablet 2023 https://www.isrctn.com/ISRCTN98332431 .	

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRIAC I

Studie: TRIAC I

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht TRIAC I	A
Studienprotokoll TRIAC I	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der zulassungsrelevanten Studie TRIAC I handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase IIb-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine sonstigen Anzeichen für Aspekte, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie TRIAC I handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase IIb-Studie, die entsprechend mit einem Risiko der Verzerrung einhergeht.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum:**

- Veränderung der T3-Konzentration, TSH-Konzentration, freien T4-Konzentration, totalen T4-Konzentration, reversen T3-Konzentration und SHBG- Konzentration im Serum im Vergleich zur Baseline
- Auftreten von UE, die zum Tod führen
- Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Herzfrequenz und Blutdruck:

- Veränderung des systolischen Blutdrucks, diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline.

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körperliche Entwicklung:

- Veränderung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI im Vergleich zu dem altersspezifischen Normwert (Z-Score)
- Veränderung des Körpergewichts und der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten MCT8-Defizienz Patienten (MCT8 Z-Score)

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

- Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad
- Auftreten von SUE
- Auftreten von UE, die zum Tod führen
- Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen

13. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
