

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Tiratricol

Datum der Veröffentlichung: 1. August 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	7
2.3 Endpunkte	10
2.3.1 Mortalität.....	11
2.3.2 Morbidität.....	11
2.3.3 Lebensqualität	14
2.3.4 Sicherheit	14
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	16
2.4 Statistische Methoden.....	17
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	17
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	18
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	18
3.2 Mortalität	20
3.3 Morbidität	20
3.4 Lebensqualität.....	21
3.5 Sicherheit	21
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	23
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tiratricol	23
4.2 Design und Methodik der Studie.....	23
4.3 Mortalität	24
4.4 Morbidität	25
4.5 Lebensqualität.....	25
4.6 Sicherheit	25
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	28
Referenzen	29
Anhang	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie TRIAC I.....	7
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie TRIAC I	9
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie TRIAC I.....	10
Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie TRIAC I	16
Tabelle 6: Allgemeine Angaben; Studie TRIAC I	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation....	18
Tabelle 8: Veränderung des Körpergewichts mittels z-Score zu Monat 12 (ergänzend dargestellt); Studie TRIAC I, ITT-Population.....	20
Tabelle 9: Veränderung der Körpergröße mittels z-Score zu Monat 12 (ergänzend dargestellt); Studie TRIAC I, ITT-Population.....	21
Tabelle 10: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation	21
Tabelle 11: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation	22
Tabelle 12: Schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term (ergänzend dargestellt); Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation	22
Tabelle 13: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation	22
Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie TRIAC I	28
Tabelle 15: Veränderung der T3-Konzentration im Serum zu Monat 12; Studie TRIAC I, ITT-Population	30

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSID-III	Bayley Scale of Infant and Toddler Development, Third Edition
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMFM-88	Gross Motor Function Measure-88
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCT8	Monocarboxylat-Transporter 8
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin (Tetraiodthyronin)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VABS-II	Vineland Adaptive Behavior Scale, Second Edition
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Hintergrund

Tiratricol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tiratricol zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studie, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tiratricol in seiner Sitzung am 24. Juli 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 2. Mai 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. August 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Tiratricol (Emcitate®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [7]:

Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt.

Gemäß Fachinformation wird empfohlen die Dosis auf Grundlage von Schilddrüsenhormonspiegel und Körpergewicht zu titrieren. Die empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 10 kg beträgt 175 µg und soll in Schritten von 175 µg alle zwei Wochen fortgesetzt werden bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Die empfohlene Maximaldosis für diese Patienten liegt bei 1.050 µg bzw. einer täglichen Dosis von etwa 100 µg/kg.

Die empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr liegt bei 350 µg und soll in Schritten von 350 µg alle zwei Wochen fortgesetzt werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht worden 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.

Generell wird gemäß Fachinformation empfohlen, die Dosis so lange zu titrieren, bis der Trijodthyronin (T3)-Wert im Serum unter dem Mittelwert des Normalbereichs für das jeweilige Alter liegt.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
TRIAC I ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Tiratricol herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Tiratricol [6]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie TRIAC I [1,2,3]
- Fachinformation zu Tiratricol [7]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Tiratricol im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie TRIAC I. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie TRIAC I

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Internationale, einarmige, offene, multizentrische Phase-IIb-Studie, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Tiratricol in männlichen Patienten mit MCT8-Defizienz zu evaluieren.</p> <p>Studienablauf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung zur Studienteilnahme • Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> ○ In den initialen Wochen wird die Dosisescalation durchgeführt (2–3 Monate) ○ Reguläre Behandlungsphase (ca. 9 Monate) <p>Die Gesamtstudiendauer beträgt 12 Monate¹⁾; inklusive einer bis zu dreimonatigen Dosisescalation. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen.</p>
Population	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Vorliegen einer klinisch relevanten Mutation im MCT8-Gen (SLC16A2) beim Screening.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Erkrankung oder Operation innerhalb von 4 Wochen ohne Zusammenhang mit der Grunderkrankung. • Parallele Teilnahme an RCT. • Bekannte Allergie auf Komponenten von Tiratricol. • Jegliche Kontraindikation zu Tiratricol. <p>Weitere Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht operationalisiert.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patienten	Gescreent gesamt: N = 50 Eingeschlossen: N = 46 Intervention: N = 46
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 12 Studienzentren in den Niederlanden²⁾, Belgien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Südafrika, Vereinigtes Königreich.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient erste Visite: 15.10.2014 • Letzter Patient letzte Visite: 28.05.2018 • Datum des 1. Studienberichts: 16.10.2019 • Datum des 2. Studienberichts: 06.09.2023³⁾ <p>Datenschnitt: Keine Informationen identifiziert.</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Veränderung der T3-Konzentration im Serum im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Sekundäre Endpunkte Jeweils Veränderung im Vergleich zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht • Herzfrequenz • Blutdruck • Serum-SHBG • Cholesterinspiegel • Serum-Creatinkinase <p>Explorative Endpunkte Jeweils Veränderung im Vergleich zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht (z-Score⁴⁾) • Körpergröße(z-Score⁴⁾) • BMI (z-Score) • Biochemische Laborparameter • Patientenberichtete Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ GMFM-88 ○ BSID-III ○ VABS-II

¹⁾ Die Nachbeobachtungsdauer war für einzelne Patienten, die in den Niederlanden behandelt worden sind, länger als 12 Monate, wobei die Teilnahme Kriterien für die weitere Teilnahme unklar sind.

²⁾ Die Studie wurde federführend vom Erasmus Medical Center in Rotterdam geleitet. Die Studie rekrutierte zuerst Patienten in diesem Studienzentrum und wurde in der Folge für weitere Studienzentren und Länder geöffnet.

³⁾ Im Rahmen der EMA-Zulassung wurde der Studienbericht von 2019 im Jahr 2023 anhand der Rohdaten neu aufbereitet.

⁴⁾ Es sind verschiedene Operationalisierungen zu Referenzpopulationen präspezifiziert worden (siehe Kapitel 2.3).

Abkürzungen: BSID-III: Bayley Scale of Infant and Toddler Development, Third Edition; EMA: European Medicines Agency; GMFM-88: Gross Motor Function Measure-88; MCT8: Monocarboxylat-Transporter 8; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin; T3: Trijodthyronin; VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scale, Second Edition.

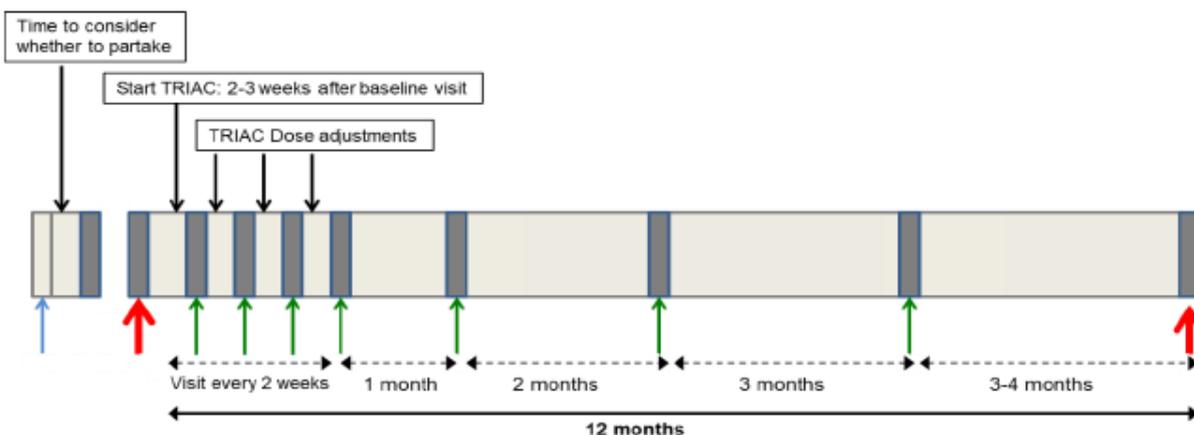


Abbildung 1: Studienablauf der Studie TRIAC I

Protokolländerungen

Es wurden drei Änderungen des Originalprotokolls vom 19. Mai 2014 vorgenommen. Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen identifiziert werden.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie TRIAC I

Intervention
<p>Tiratricol</p> <p><u>Studienmedikationsgabe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral und täglich als Dauermedikation. • 350µg-Tablette zur Herstellung einer Suspension. <p><u>Dosierung und Titration</u></p> <p>Die Dosierung sollte auf Grundlage des Schilddrüsenhormonspiegels des Patienten und in Abhängigkeit vom Körpergewicht individuell titriert werden. Die Dosis sollte schrittweise alle zwei Wochen erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem Körpergewicht von unter 10 kg erhalten zu Beginn 175 µg täglich. Die Tagesdosis wird schrittweise alle zwei Wochen um 175 µg erhöht bis die Erhaltungsdosis erreicht ist, wobei eine maximale Tagesdosis 1.050 µg beträgt. • Patienten mit einem Gewicht von 10 kg oder mehr zu Beginn erhalten einmal täglich 350 µg (Anfangsdosis). Die Tagesdosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 350 µg erhöht werden, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist, wobei die maximale Tagesdosis 2.100 µg Tiratricol beträgt. <p>Die gesamte Tagesdosis sollte in 1 bis 3 Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden. Es wurde empfohlen die Dosis so lange zu erhöhen, bis der T3-Serumspiegel unter dem mittleren altersgemäßen Normalbereich liegt.</p> <p><u>Dosismodifikation (bspw. Reduktion)</u></p> <p>Auftreten von dosislimitierenden Toxizitäten.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Thyreostatika und Levothyroxin (LT4) mussten vor der Studie abgesetzt werden und es erfolgte eine Wash-out-Phase von mindestens vier Wochen vor der Studienteilnahme.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Jegliche anderweitige Medikation war erlaubt und Medikationen für weitere zugrundeliegende Erkrankungen zu Baseline durften fortgeführt werden.</p>

Abkürzungen: T3: Trijodthyronin.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie TRIAC I

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Schilddrüsenhormone <ul style="list-style-type: none"> Schilddrüsenhormonkonzentration¹⁾ T3-Konzentration im Serum²⁾ 	Morbidität	Ja	Nein
		Ja	Nein ³⁾
Vitalparameter <ul style="list-style-type: none"> Herzfrequenz Blutdruck 		Ja	Nein
		Ja	Nein
Körperliche Entwicklung <ul style="list-style-type: none"> Referenzpopulation <ul style="list-style-type: none"> Körpergewicht (z-Score) Körpergröße (z-Score) BMI (z-Score) MCT8-Referenzpopulation <ul style="list-style-type: none"> Körpergewicht (z-Score) Körpergröße (z-Score) 		Ja	Ergänzend
	Ja	Ergänzend	
	Ja	Nein	
	Ja	Nein	
Patientenberichtete Instrumente <ul style="list-style-type: none"> GMFM-88 BSID-III VABS-II 		Nein ⁴⁾	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ⁵⁾

¹⁾ Zu dem Endpunkt „Schilddrüsenhormonkonzentration“ liegen Auswertungen in mehreren Operationalisierungen vor.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Aus Transparenzgründen wird der primäre Endpunkt im Anhang dargestellt.

⁴⁾ Diese Endpunkte wurden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) vom pU nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Diese Einschätzung wird geteilt und es wird auf eine weitere Beschreibung der Endpunkte verzichtet.

⁵⁾ Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung werden die schweren UE ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: BSID-III: Bayley Scale of Infant and Toddler Development, Third Edition; GMFM-88: Gross Motor Function Measure-88; MCT8: Monocarboxylat-Transporter 8; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T3: Trijodthyronin; UE: Unerwünschtes Ereignis; VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scale, Second Edition.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Todesfälle“ wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erhoben. Die Erhebung erfolgte bis zum Studienende.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Der Endpunkt wurde valide erhoben.

2.3.2 Morbidität

Schilddrüsenhormone

Der Endpunkt „Schilddrüsenhormone“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Auswertung zum primären Endpunkt „T3-Konzentration im Serum“ wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie TRIAC I wurden im Endpunkt „Schilddrüsenhormonkonzentration“ folgende Laborparameter im Zusammenhang zur Funktion der Schilddrüse operationalisiert:

- Serumkonzentrationen von T3 (ng/dl und nmol/l) (zusätzlich primärer Endpunkt)
- Serumkonzentrationen von Thyrotropin (TSH) (mU/l)
- Serumkonzentrationen von freiem Thyroxin (T4) (ng/dl und pmol/l)
- Gesamt-T4-Konzentrationen im Serum (µg/dl und nmol/l)
- Serumkonzentration von reversem T3 (ng/dl und nmol/l)
- Serumkonzentration von SHBG (nmol/l)

Die Laborparameter wurden zu zwei Zeitpunkten (Baseline und Monat 12) entnommen und an einem einzigen Testcenter ausgewertet, um die Testvarianz zu verringern. Es liegen deskriptive Auswertungen zur Veränderung gegenüber Baseline für die Laborparameter vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Laut pU reflektieren die Endpunkte zu den Schilddrüsenhormonen die Auflösung der dysregulierten Schilddrüsenhomöostase, welche das primäre Therapieziel zur Behandlung der MCT8-Defizienz seien. Insbesondere sei die Normalisierung der T3-Konzentration als zentrales Schilddrüsenhormon das primäre Therapieziel. Durch die Gabe der Intervention würde die periphere Thyreotoxikose adressiert werden. Deshalb seien die Veränderungen der Schilddrüsenhormone (insbesondere Normalisierung des T3-Spiegels) ein entscheidender Teil bei der Behandlung der MCT8-Defizienz. Es wird jedoch nicht dargelegt, welche Reduktion mit einer Verringerung der Symptome einhergeht.

Asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet.

In den eingereichten Unterlagen konnte keine Publikation identifiziert werden, die die Anforderungen an eine Validierung von Laborparametern als Surrogatendpunkte für einen patientenrelevanten Endpunkt erfüllen.

In der Gesamtschau wird der vorgelegte Endpunkt als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet und nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die Auswertung zum primären Endpunkt „T3-Konzentration im Serum“ wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Körperliche Entwicklung

Referenzpopulation

Der Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Operationalisierung und Validität ergänzend dargestellt. Der Endpunkt „Körpergewicht (z-Score)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Operationalisierung und Validität ergänzend dargestellt. Der Endpunkt „BMI (z-Score)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Doppelerfassung, unklarer Operationalisierung und Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie TRIAC I wurde mittels Erhebung der Körpergröße, des Körpergewichts sowie des BMI der Behandlungseffekt mittels z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) erhoben. Die z-Scores werden auf Basis des „TNO groeicalculator“ errechnet. Dazu werden Geburtsdatum, Datum der Erhebung, Ethnie sowie Körpergewicht oder Körpergröße herangezogen.

Der z-Score gibt gemäß Modul 4 an, inwieweit das Körpergewicht, die Körpergröße bzw. der BMI von altersspezifischen Normwerten abweicht. Die Referenz entspricht einem z-Score von 0. Ein z-Score von -2 bedeutet, dass das altersabhängige Gewicht oder die altersabhängige Körpergröße 2 Standardabweichungen unter dem Referenzmittelwert der Referenzpopulation liegt. Die zugrundeliegende Referenzpopulation ist in den Studienunterlagen nicht beschrieben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar aufgrund nicht identifizierbarer Angaben zur Berechnung der z-Scores. Die Referenzpopulation, das in den Studienunterlagen referenzierte Programm zur Berechnung der z-Scores sowie deren benannten Komponenten konnten nicht identifiziert werden.

Es wird davon ausgegangen, dass es sich um eine gesunde allgemeine Referenzpopulation handelt. Eindeutige Informationen liegen dazu jedoch nicht vor. Aufgrund der fehlenden Informationen wird der Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Grunderkrankung und deren Folgen die Genauigkeit der Messung der Körpergröße beeinflussen kann.

Patientenrelevanz und Validität

Die Pathologie der MCT8-Defizienz kann Beeinträchtigungen des Körpergewichts und der Körpergröße zur Folge haben [5,8].

Anthropometrische Parameter, wie Körpergröße und Körpergewicht, werden bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant angesehen.

Zur Berechnung der jeweiligen z-Scores konnten jedoch keine näheren Angaben oder Informationen zur herangezogenen Referenzpopulation zur Abbildung der Normalbevölkerung identifiziert werden. Auch geht aus der Operationalisierung nicht hervor, wie der z-Score berechnet wird. Weiterhin ist unklar, ob sich die herangezogene Referenzpopulation auf männliche Patienten bezieht, da diese die Studienpopulation abbilden.

Durch die fehlende Angabe der Referenzpopulation für die Berechnung der z-Scores kann die Validität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Deshalb werden die Auswertungen zu Körpergröße und Körpergewicht mittels z-Score ergänzend dargestellt.

Weiterhin muss bei der Interpretation der Körpergröße laut SAP beachtet werden, dass diese durch krankheitsbedingte Störungen im Bewegungsablauf (im extrapyramidalen System) in ihrer Genauigkeit beeinflusst sein könnten. Im Kontext der körperlichen Entwicklung muss – insbesondere für die Körpergröße – beachtet werden, dass keine Einschränkungen hinsichtlich des Alters in der Studie vorgenommen worden sind und somit sehr junge Patienten sowie Patienten fortgeschrittenen Alters in die Studie aufgenommen worden sind.

Bei dem Endpunkt „BMI (z-Score)“ handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der sich aus den Endpunkten „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ zusammensetzt, die beide in der Nutzenbewertung (ergänzend) dargestellt werden. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Endpunkts „BMI (z-Score)“ wird daher verzichtet.

MCT8-Referenzpopulation

Der Endpunkt „Körperliche Entwicklung (MCT8-Referenzpopulation)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU reicht eine Post-hoc-Auswertung zur körperlichen Entwicklung (Körpergewicht und Körpergröße) gegenüber einer natürlichen historischen Vergleichskohorte mittels krankheitsspezifischer z-Scores ein. Diese Verlaufskohorte [5] beinhaltet den natürlichen Krankheitsverlauf von Patienten mit MCT8-Defizienz.

Bei diesem z-Score handelt es sich nach Angaben des pU in Modul 4 um einen altersbereinigten z-Score im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz. Der z-Score für einen bestimmten Patienten eines bestimmten Alters mit MCT8-Defizienz wurde durch Subtraktion des geschätzten z-Scores für den unbehandelten Patienten mit MCT8-Defizienz (= „vorhergesagter“ Gewichts-z-Score für das Alter) ermittelt. Aufgrund fehlender Daten in der herangezogenen Referenzpopulation bezieht sich die Auswertung auf Patienten bis 18 Jahre.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt „Körperliche Entwicklung (MCT8-Referenzpopulation)“ wird wegen unklarer Patientenrelevanz für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Für eine sinnvolle Interpretierbarkeit des Behandlungseffekts auf die Körpergröße und das Körpergewicht bedarf es einer geeigneten gesunden Referenzpopulation. Im Gegensatz zu den altersspezifischen Normwerten (2 Standardabweichungen zum Untergewicht / Kleinwuchs), ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar, ob eine Veränderung des krankheitsspezifischen z-Scores unmittelbar für den Patienten spürbar ist oder Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat.

Vitalparameter

Die Vitalparameter „Herzfrequenz“ und „Blutdruck“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Herzfrequenz und Blutdruck wurden im Rahmen der Visite vom ärztlichen Prüfpersonal (kardiologische Abteilung) gemessen.

Die Herzfrequenz wurde in Ruhe mittels EKG und über 24 Stunden mittels ambulanter 24-Stunden-Herzüberwachung gemessen und in Schlägen pro Minute (bpm) angegeben. Falls aus praktischen Gründen ein anderer Erfassungszeitpunkt erforderlich war, sollte das Erfassungsintervall zu Beginn und am Ende der Studie ähnlich sein (+/- 0,5 Stunden) und zur gleichen Tageszeit stattfinden, um die Auswirkungen des Tagesrhythmus zu verringern.

Für den Blutdruck wurde der systolische Blutdruck nach Korotkoff I und der diastolische Blutdruck nach Korotkoff V gemessen (in mmHg). Es sollten jeweils 2 Messwiederholungen durchgeführt und der Mittelwert gebildet werden. Zusätzlich sollten die Perzentilen-Scores für Alter, Körpergröße und Blutdruck berechnet werden. Anschließend wurden die Werte anhand der Definitionen der Richtlinien der „American Academy of Pediatrics“ und des „American College of Cardiology / American Heart Association“ als normaler Blutdruck, erhöhter Blutdruck, Bluthochdruck Grad 1 oder Bluthochdruck Grad 2 klassifiziert.

In Modul 4 wurden Herzfrequenz und Blutdruck als kontinuierliche Variable ausgewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Herzfrequenz und Blutdruck stellen Vitalparameter ohne direkte Symptomerfassung dar. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Vitalparameter als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Daher wird der Endpunkt als nicht-patientenrelevant gewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Validität

Aufgrund fehlender Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht bewertet.

2.3.3 Lebensqualität

Es liegen keine Endpunkte zur Lebensqualität mit einer ausreichend hohen Rücklaufquote vor.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, der ein Arzneimittel verabreicht wurde, einschließlich Ereignissen, die nicht notwendigerweise durch dieses Arzneimittel verursacht werden oder mit ihm in Zusammenhang stehen.

Gemäß Modul 4 wurden Nebenwirkungen unter der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Studie erfasst. Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgte anhand des „Medical

Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 22.0, nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT).

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis oder eine unerwünschte Wirkung, die bei jeder Dosis

- 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 Prüfpersonal 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.

Es werden SUE berichtet, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Aufnahme des Patienten in die Studie (Unterzeichnung der Einverständniserklärung) bis zu 30 Tage nach Abschluss oder Abbruch der Studie auftreten.

Alle UE werden auf Schwere (seriousness) und Kausalität bewertet. SUE werden ebenfalls auf Kausalität, Erwartbarkeit und Schweregrad (severity) bewertet.

Schweregrade der UE

Es finden sich widersprüchliche Angaben: Laut Modul 4 wurde die Beurteilung des Schweregrads eines UE anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, vorgenommen. Laut Studienprotokoll erfolgte die Einordnung des Schweregrads eines UE in folgende 3 Schweregrade:

- 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 üblichen Aktivitäten auszuüben.

Der pU gibt keine Begründung an, weshalb diese studieneigene Klassifizierung gewählt wurde und warum diese Beeinträchtigungen im Anwendungsgebiet als schwer anzusehen sind.

UE von besonderem Interesse

In den Studienunterlagen sowie im „European Public Assessment Report“ (EPAR) konnten keine Informationen hinsichtlich „UE von besonderem Interesse“ identifiziert werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Angaben zum Erhebungszeitraum wurden im Protokoll nur für SUE gefunden, diese sollten bis 30 Tage nach Abschluss bzw. Abbruch der Studie erhoben werden. Gemäß Modul 4 wurden UE bis zum Behandlungsende erhoben. Die Erfassung von UE bis zum Behandlungsende wird als zu kurz erachtet. Bei der Ergebnisinterpretation sind die vermutlich unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträume zu beachten.

Zur studienspezifischen Operationalisierung der Schweregradeinteilungen bzw. insbesondere der schweren UE wurde keine Begründungen vorgelegt. Die Operationalisierung kann nicht in Gänze nachvollzogen werden (siehe Validität).

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern als Teil der UE ist unklar.

Die Erhebung und Bewertung der schweren UE kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden. Die Operationalisierung der Schweregradeinteilung kann dazu geführt haben, dass UE, die als SUE gewertet worden sind, nicht mehr in die schweren UE eingehen und es sich somit um eine Untererfassung der schweren UE handeln könnte. Für die Operationalisierung der Schweregradeinteilung der UE (mild, moderat, schwer) wurde keine Begründung vorgelegt. Die im Studienbericht verwendete Schweregradeinteilung weicht weiterhin von der in Modul 4 genannten CTCAE-Schweregradeinteilung (Grad 1 bis 5) ab. In der Folge werden die schweren UE lediglich ergänzend dargestellt.

Die Erhebung der (S)UE wird, mit Ausnahme der schweren UE, insgesamt als valide bewertet.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Standardisierte Erhebungen für die Endpunkte zur körperlichen Entwicklung erfolgten laut Studienprotokoll zu Baseline und zu Monat 12.

Zur Erhebung der UE und der Schilddrüsenhormone wurden zusätzliche „Interim-Kontrollvisiten“ definiert. Die Häufigkeit der Visiten hängt mit der Geschwindigkeit der Dosisescalation zusammen und unterscheidet sich zwischen den Patienten. Die Häufigkeit und Terminierung der Kontrollvisiten ist somit nicht präspezifiziert.

Alle Erhebungen, die außerhalb von Baseline, Interim-Kontrollvisiten und Studienende (Monat 12) erfolgen, gehen nicht in die statistischen Auswertungen ein.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie TRIAC I

Studienvisite Endpunkt	Baseline	Dosis- eskalation	Behandlungsphase			
	Monat 0	Monat 0–3	Monat 4	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Todesfälle	x	x	x	x	x	x
T3-Konzentration im Serum ¹⁾	x	x	x	x	x	x
Körperliche Entwicklung ¹⁾²⁾	x					x
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Bezieht sich auf die gesunde Referenzpopulation, welche auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar ist.

Abkürzungen: T3: Trijodthyronin.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Erhebung für die primäre Variable (T3-Konzentration im Serum) hatten.
- Sicherheitspopulation: Alle Patienten, die jegliche Studienmedikation erhalten haben.

Datenschnitte

Es konnte kein Datum für den finalen Datenschnitt identifiziert werden. Für die Nutzenbewertung liegt ein Datenschnitt und ein Studienbericht aus dem Jahr 2018 oder 2019 vor, der im Rahmen der regulatorischen Bewertung der „European Medicines Agency“ (EMA) im Jahr 2023 neu aufbereitet wurde auf Basis der Rohdaten. Somit wird der klinische Studienbericht zur EMA-Einreichung für die Nutzenbewertung herangezogen. Ein weiterer Datenschnitt konnte nicht identifiziert werden.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die geplanten Analysen, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt werden, wurden wie im Studienprotokoll/SAP vom 28.09.2018 geplant durchgeführt. Im Rahmen der Studienunterlagen zum 2. Studienbericht aus dem Jahr 2023 legt der pU zusätzlich eine Post-hoc-Auswertung gegenüber einer krankheitsspezifischen Referenzpopulation vor, welche für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wird.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Im Falle von fehlenden Daten sollte der Ansatz „Last Observation Carried Forward“ (LOCF) herangezogen werden.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die statistischen Auswertungen werden als weitestgehend adäquat bewertet. Es liegen für 40 von 45 Patienten (88,8 %) Erhebungen zu Monat 12 vor. 5 Patienten haben die Studie vorzeitig beendet. Als Imputationsmethode zieht der pU die LOCF-Methodik heran. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht bewertet werden, ob die Annahme „Missing Completely at Random“ als erfüllt angesehen werden kann. Eine Begründung zur Erfüllung der Annahme seitens pU konnte nicht identifiziert werden. Da die fehlenden Daten 11,2 % der Patienten in den Auswertungen betreffen und es sich um eine einarmige Studie handelt, bleibt das Verzerrungspotential davon unbeeinflusst.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 6: Allgemeine Angaben; Studie TRIAC I

Studie TRIAC I Allgemeine Angaben	Tiratricol N = 46
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	45
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	46
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	6 (13,0)
Aufgrund von:	
Entscheidung der Eltern	2 (4,3)
Lost to Follow-up	1 (2,2)
Non-Compliance	1 (2,2)
Morbus Basedow	1 (2,2)
Todesfall	1 (2,2)
<i>Behandlungsdauer in Monaten, n (%)</i>	N = 46
≥ 12 Monate	39 (84,8)
≥ 24 Monate ²⁾	10 (21,7)
≥ 36 Monate ²⁾	9 (16,6)
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max)	k. A.

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Patienten aus den Niederlanden konnten länger als 12 Monate weiter beobachtet werden. 10 von 14 Patienten (71 %) aus den Niederlanden nahmen an der weiteren Nachbeobachtung bis Monat 24 und 9 von 14 Patienten (64 %) für 36 Monate an der Behandlung teil.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation

Studie TRIAC I Charakterisierung der Studienpopulation	Tiratricol N = 46
<i>Alter (Jahre)</i>	
MW (SD)	10,4 (11,6)
Median (min; max)	7,1 (0,8; 66,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	46 (100)
weiblich	0
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>	
kaukasisch/weiß	44 (95,7)
asiatisch	1 (2,2)
andere	1 (2,2)
<i>Region, n (%)</i>	
Europa	39 (84,8)
Nah-Östlich	2 (4,3)
Nord-Afrikanisch	3 (6,5)
Fehlend	2 (4,3)

Studie TRIAC I Charakterisierung der Studienpopulation	Tiratricol N = 46
<i>Patienten pro Land, n (%)</i>	
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)
Rumänien	3 (6,5)
Südafrika	1 (2,2)
Vereinigtes Königreich	10 (21,7)
<i>Lebenssituation, n (%)</i>	
Zuhause	34 (73,9)
Institution	5 (10,9)
Beides	7 (15,2)
<i>Rollstuhlnutzer, n (%)</i>	
Nein	5 (10,9)
Ja	41 (89,1)
<i>Keine oder schlechte Kontrolle des Kopfes, n (%)</i>	
Nein	14 (30,4)
Ja	32 (69,9)
<i>In der Lage selbstständig zu sitzen, n (%)</i>	
Nein	41 (89,1)
Ja	5 (10,9)
<i>T3-Konzentration (nmol/l)</i>	
MW (SD)	4,91 (1,57)
Median (min; max)	4,53 (2,48; 9,76)
<i>Körpergewicht – Gewicht für Alter Z-Score¹⁾</i>	
MW (SD)	-2,84 (1,88)
Median (min; max)	-2,62 (-8,76; -0,12)
<i>Untergewicht²⁾, n (%)</i>	
Nein	16 (34,8)
Ja	30 (65,2)
<i>Ernährungssonde, n (%)</i>	
Nein	27 (58,7)
Ja	19 (41,3)
<i>Tachykardie in Ruheposition³⁾, n (%)</i>	
	N = 44
Nein	26 (56,5)
Ja	18 (39,1)
Fehlend	2 (4,3)
<i>Systolischer Bluthochdruck⁴⁾, n (%)</i>	
	N = 37
Nein	23 (50,0)
Ja	12 (26,1)
Fehlend	11 (23,9)

¹⁾ Die herangezogene Referenzpopulation ist unklar.

²⁾ Untergewicht wurde nach den WHO-Kriterien definiert (z-Score < -2).

³⁾ Tachykardie wurde definiert als eine Ruheherzfrequenz über der 90. Perzentile für das entsprechende Alter, unter Verwendung der in Fleming et al. (2011) beschriebenen Grenzwerte.

⁴⁾ Die Definition des systolischen Bluthochdrucks basiert auf den Richtlinien der „American Academy of Pediatrics“ und des „American College of Cardiology / American Heart Association“.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; T3: Trijodthyronin; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie TRIAC I dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie TRIAC I dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

Es konnten keine Informationen zu Folgetherapien identifiziert werden.

3.2 Mortalität

Todesfälle

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. In der Studie TRIAC I ist 1 Todesfall aufgetreten.

3.3 Morbidität

Körperliche Entwicklung (ergänzend dargestellt)

Die ergänzend dargestellten Endpunkte zur körperlichen Entwicklung umfassen in der Studie TRIAC I das Körpergewicht und die Körpergröße. Diese wurden nach Angaben des pU gegenüber einer gesunden Referenzpopulation verglichen und z-Scores hergeleitet. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist die Referenzpopulation unklar, sodass beide Endpunkte ergänzend dargestellt werden (siehe Kapitel 2.3.2).

Körpergewicht (z-Score)

In der Studie TRIAC I waren zu Baseline 29 von 45 Patienten (64,4 %) untergewichtig. Zu Monat 12 waren 28 (62,2 %) der erhobenen Patienten untergewichtig, wobei Daten für 40 Patienten vorlagen. In der Studie TRIAC I wurde Untergewicht nach den WHO-Kriterien definiert (z-Score < -2).

Tabelle 8: Veränderung des Körpergewichts mittels z-Score zu Monat 12 (ergänzend dargestellt); Studie TRIAC I, ITT-Population

Studie TRIAC I Körpergewicht (z-Score ¹) (ergänzend dargestellt)	Tiratricol N = 45 ²
<i>Visite zu Baseline</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	45 (100) -2,85 (1,90) -2,62 (-8,76; -0,12)
<i>Visite zu Monat 12³</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	45 (100) -2,63 (1,74) -2,26 (-7,44; 0,02)
<i>Veränderung von Baseline zum Studienende</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	45 (100) 0,22 (0,77) 0,30 (-1,39; 2,38)

¹) Die herangezogene Referenzpopulation ist unklar.

²) ITT-Population; Definition siehe Kapitel 2.4.

³) Bei Patienten, die die letzte Behandlung vor dem 12. Monat abbrechen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Laut Studienbericht wurden für 5 Patienten die Werte mittels LOCF imputiert.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Körpergröße (z-Score)

Tabelle 9: Veränderung der Körpergröße mittels z-Score zu Monat 12 (ergänzend dargestellt); Studie TRIAC I, ITT-Population

Studie TRIAC I Körpergröße (z-Score¹⁾) (ergänzend dargestellt)	Tiratricol N = 45²⁾
<i>Visite zu Baseline</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	45 (100) -1,96 (1,58) -1,92 (-6,81; 1,52)
<i>Visite zu Monat 12³⁾</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	45 (100) -1,98 (1,47) -1,93 (-6,33; 0,86)
<i>Veränderung von Baseline zum Studienende</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	45 (100) -0,02 (0,53) 0,08 (-1,62; 1,28)

¹⁾ Die herangezogene Referenzpopulation ist unklar.

²⁾ ITT-Population; Definition siehe Kapitel 2.4.

³⁾ Bei Patienten, die die letzte Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Laut Studienbericht wurden für 5 Patienten die Werte mittels LOCF imputiert.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Es liegen keine Endpunkte zur Lebensqualität vor.

3.5 Sicherheit

Tabelle 10: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation

Studie TRIAC I Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Tiratricol N = 46 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	43 (93,5)
schweren UE (ergänzend dargestellt) ¹⁾	12 (26,1)
SUE	18 (39,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ²⁾	1 (2,2)

¹⁾ Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung und in der Validität werden die schweren UE ergänzend dargestellt. Nähere Informationen finden sich in Kapitel 2.3.4.

²⁾ Es konnte keine standardisierte Definition von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, identifiziert werden. Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung werden die schweren UE lediglich ergänzend dargestellt.

Tabelle 11: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation

Studie TRIAC I UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Tiratricol N = 46 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (28,3)
Diarrhö	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)
Infektionen 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)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 12: Schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term (ergänzend dargestellt); Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation

Studie TRIAC I Schwere UE (ergänzend dargestellt) ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Tiratricol N = 46 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (13,0)

¹⁾ Schweregradeinteilung auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar. Die Darstellung der schweren UE erfolgt ergänzend. Nähere Informationen finden sich in Kapitel 2.3.4.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 13: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie TRIAC I, Sicherheitspopulation

Studie TRIAC I SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Tiratricol N = 46 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (21,7)
Bronchiolitis	3 (6,5)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tiratricol

Tiratricol (Emcitate®) wird gemäß Fachinformation angewendet als Monotherapie zur Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom). Die Behandlung ist ab der Geburt indiziert und die Dosierung soll bei jedem Patienten auf Grundlage des Schilddrüsenhormonspiegels sowie in Abhängigkeit des Körpergewichts titriert werden. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einem Körpergewicht < 10 kg beträgt 175 µg und für Patienten mit einem Körpergewicht > 10 kg 350 µg. Die Dosis sollte während einer Titrationsphase (laut Studienplanung 2–3 Monate) schrittweise etwa alle zwei Wochen erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis erreicht ist. Generell wird empfohlen, die Dosis so lange zu titrieren, bis der T3-Wert im Serum unter dem Mittelwert des Normalbereichs für das jeweilige Alter liegt. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen scheint es sich um eine Dauermedikation zu handeln.

Die Nutzenbewertung zu Tiratricol basiert auf der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-IIb-Studie TRIAC I. Die Studie begann als monozentrische Studie und wurde nach einer informellen Interimsanalyse für weitere Studienzentren außerhalb der Niederlande geöffnet.

Die EMA sprach eine Empfehlung zur Zulassung für die genannte Indikation aus. Im Zulassungsantrag wurde die Zulassung in der Indikation „MCT8-Defizienz in allen Altersgruppen“ beantragt. Im Zulassungsprozess wurde die Zulassung für die Indikation „Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt“ ausgesprochen.

Die Studienpopulation entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Durch die genetische Bestätigung des mutierten MCT8-Gens (SLC16A2) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, kann auf Basis der Grunderkrankung in der Ausprägung einer Schilddrüsenfunktionsstörung von dem generellen Vorliegen einer peripheren Thyreotoxikose zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ausgegangen werden; es konnten diesbezüglich jedoch keine Informationen in den Unterlagen des pU identifiziert werden. Gemäß EPAR sollte der Fokus der Behandlung auf der Behandlung von Symptomen der peripheren Thyreotoxikose liegen. Weiterhin sei das Erreichen einer Normalisierung des T3-Spiegels nicht prädiktiv für eine klinische Verbesserung. Während die Indikation für die Gabe ab Geburt indiziert ist, war der jüngste Patient der Studie 0,8 Jahre alt, sodass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientenpopulation ab Geburt unklar ist.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde der Studienbericht aus dem Jahr 2019 neu überarbeitet, um den Anforderungen entsprechend aufbereitet zu sein.

Die Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext scheint auf Basis der vorliegenden Daten gegeben zu sein.

4.2 Design und Methodik der Studie

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist die einarmige, offene multizentrische Phase-IIb-Studie TRIAC I. Insgesamt 50 Patienten wurden für die Studie gescreent, 4 Patienten lehnten eine Teilnahme an der Studie ab. 40 von 46 Patienten (86,9 %) absolvierten die geplante Gesamtstudiendauer/Behandlungsdauer von 12 Monaten. Beobachtungsdauern für die Auswertungen zu Monat 12 wurden nicht vorgelegt, jedoch ist bekannt, dass knapp 22 % der Patienten (aus dem Studienzentrum in den Niederlanden) für länger als 12 Monate nachbeobachtet wurden. Maßgeblich (aber nicht ausschließlich) basierend auf dem geringen Anteil der Erhebungen über 12 Monate hinaus, wird auf die Darstellung der verlängerten Behandlungsphase verzichtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des T3-Spiegels im Serum von Baseline zu Monat 12, welcher im Anhang dargestellt ist.

Die Screeningphase der Studie bestand aus der Entscheidung zur Teilnahme, 2–3 Wochen nach der Baseline-Visite begann die Gabe der Studienmedikation. Die Behandlungsphase in der Studie TRIAC I bestand aus einer initialen dreimonatigen Dosissteigerung und einer neunmonatigen Erhaltungsdosisgabe. Während der Dosissteigerung wurden im Abstand von zwei Wochen Visiten durchgeführt. Die Abstände zwischen den Erhebungen wurden zum Studienende länger, sodass zwischen den letzten Studienvisiten 2–4 Monate lagen. Für die statistischen Auswertungen wurden lediglich die Baseline-Erhebung sowie die Erhebung zu Monat 12 herangezogen.

Zur Studienteilnahme musste eine klinisch relevante Mutation im MCT8-Gen (SLC16A2) beim Screening vorliegen. Als Ausschlusskriterien wurden eine schwere Erkrankung oder Operation innerhalb von vier Wochen ohne Zusammenhang mit der Grunderkrankung, eine parallele Teilnahme an randomisierten kontrollierten Studien (RCT), eine bekannte Allergie auf Komponenten von Tiratricol sowie jegliche Kontraindikation zu Tiratricol operationalisiert. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht operationalisiert.

Die Studie TRIAC I wurde in 12 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt und die erste Visite war am 15.10.2014. Die letzte Visite des letzten Patienten war am 28.05.2018, im Oktober 2019 lag der 1. Studienbericht vor, wobei ein genauer Datenschnitt nicht identifiziert werden konnte. Für die Nutzenbewertung relevant ist der 2. Studienbericht aus dem September 2023, da dieser für die Zulassung herangezogen worden ist. Es erfolgten insgesamt vier Protokollamendments, die bis Juli 2015 durchgeführt worden sind. Durch die Protokolländerungen werden keine Auswirkungen auf die Ergebnisse angenommen.

Die Berichterstattung der Baseline-Charakteristika bezieht sich auf die Sicherheitspopulation (n = 46). Alle Patienten der Studie waren männlich, was auf Basis der Grunderkrankung zu erwarten ist. Die Patienten waren im Median 7,1 Jahre alt (min; max: 0,8; 66,8), insgesamt 5 Patienten waren unter 2 Jahre alt. 41 Patienten (89,1 %) waren Rollstuhlnutzer und 32 (69,9 %) hatten keine oder eine schlechte Kontrolle des Kopfes. Das Körpergewicht mittels z-Score betrug zu Baseline im Median -2,62 (min; max: -8,76; -0,12) und bei 30 Patienten (65,2 %) lag ein Untergewicht nach WHO-Definition (z-Score ≤ 2) vor. 19 Patienten (41,3 %) hatten zu Studienbeginn eine Ernährungssonde.

Der pU erhebt patientenrelevante Endpunkte zur körperlichen Entwicklung und legt Mittelwertveränderungen des z-Scores zwischen Baseline und Studienende zu Monat 12 vor. Die herangezogene Referenzpopulation ist unklar. Der Vergleich gegenüber einer krankheitsspezifischen Referenzpopulation wird als nicht patientenrelevant bewertet.

Das Verzerrungspotential der Studie TRIAC I wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

4.3 Mortalität

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erhoben. Im Rahmen der Studie trat 1 Todesfall auf.

Eine Interpretation und Bewertung der Gesamtmortalität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Tiratricol auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Anthropometrische Parameter, wie die Endpunkte zur körperlichen Entwicklung „Körpergewicht“ und „Körpergröße“, werden bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant angesehen. Die Auswertungen zu Körpergewicht und Körpergröße mittels z-Score gegenüber einer Referenzpopulation zu Monat 12 werden in der Nutzenbewertung jedoch aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung (maßgeblich zur verwendeten Referenzpopulation und Berechnung des z-Scores) und der damit einhergehenden Unklarheiten zur Validität ergänzend dargestellt. Auf die Darstellung des BMI wird aufgrund einer möglichen Doppelerfassung gegenüber dem Körpergewicht und der Körpergröße verzichtet. Der Vergleich gegenüber einer MCT8-Referenzpopulation wird als nicht patientenrelevant angesehen.

Der primäre Endpunkt „T3-Konzentration im Serum“ wird aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz im Anhang dargestellt. Weitere Endpunkte zu den Laborparametern der Schilddrüsenhormone oder Vitalparametern werden als nicht patientenrelevant bewertet und nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Nähere Angaben zur Bewertung finden sich in Kapitel 2.3.2.

Die patientenberichteten Endpunkte (GMFM-88, BSID-III, VABS-II) zur neurokognitiven Entwicklung wurden in der Studie erhoben, hatten aber deutlich geringere Rücklaufquoten als die geforderten 70 %. In der Folge werden diese Endpunkte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Eine Interpretation und Bewertung der Morbidität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Tiratricol auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

Es liegen keine Endpunkte zur Lebensqualität vor.

4.6 Sicherheit

In der Studie TRIAC I wurden UE nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende der jeweiligen teilnehmenden Person erfasst. Eine mediane Behandlungsdauer und Angaben zur Beobachtungsdauer für die Studiendauer von 12 Monaten konnten nicht identifiziert werden. Es schlossen jedoch 40 Patienten die Behandlung zu Monat 12 ab, während 6 Personen die Behandlung abbrachen, davon 1 Patient (2,2 %) aufgrund eines UE. Bei 43 Patienten (93,5 %) trat mindestens ein UE und bei 18 (39,1 %) ein SUE auf.

Am häufigsten traten UE und SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Die am häufigsten aufgetretenen UE auf PT-Ebene sind „Gastroenteritis“ und „Nasopharyngitis“ bei 11 Patienten (23,9 %). Am zweithäufigsten traten UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 13 Patienten (28,3 %) auf. Das am häufigsten aufgetretene SUE auf PT-Ebene ist „Bronchitis“ bei 3 Patienten (6,5 %). Weitere SUE traten nicht mit einer Häufigkeit von > 5 % auf. Es ist zu beachten, dass die Auswertung ohne Berücksichtigung der Ereignisse der Grunderkrankungen erfolgte. Laut EPAR erhöht die Grunderkrankung das Risiko für das Auftreten von Infektionen.

Die Methodik zur Bewertung des Schweregrads der aufgetretenen (S)UE ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar und es wurden widersprüchliche Angaben in Modul 4 und im Studienbericht identifiziert. Die Operationalisierung der Schweregradeinteilung kann dazu geführt haben, dass UE, die als SUE gewertet worden sind, nicht mehr in die schweren UE eingehen und es sich somit um eine Untererfassung der schweren UE handeln könnte. Ein Hinweis darauf liefert Tabelle 10, in der bei mehr Patienten ein SUE als ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aufgetreten ist. Dies ist nicht nachvollziehbar. In der Folge werden die aufgetretenen schweren UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 ergänzend dargestellt.

Zur Erhebung der UE wurden zusätzliche „Interim-Kontrollvisiten“ und Telefonkontakte definiert. Die Häufigkeit der Visiten hängt mit der Geschwindigkeit der zweimonatigen Dosisescalation zusammen und diese unterscheidet sich zwischen den Patienten. Die Häufigkeit und Terminierung der Kontrollvisiten ist somit nicht präspezifiziert gewesen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erhebung von UE im Zeitraum der Dosisescalation engmaschiger erfolgte im Vergleich zur Behandlungsphase mit Gabe der Erhaltungsdosis.

Eine Interpretation und Bewertung der Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Die Sicherheit von Tiratricol kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tiratricol ist zugelassen für die Behandlung der peripheren Thyreotoxikose bei Patienten mit Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom) ab der Geburt.

Die Nutzenbewertung von Tiratricol basiert auf der zulassungsbegründenden Studie TRIAC I, einer einarmigen, multizentrischen Phase-IIb-Studie.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie TRIAC I

Studie TRIAC I Darstellung der Ergebnisse	Tiratricol N = 45	
Mortalität	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle	46	1 (2,2)
Sicherheit²⁾	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
SUE	46	18 (39,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	46	1 (2,2)

¹⁾ Sicherheitspopulation.

²⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis;

Referenzen

1. **Erasmus Medical Center.** Summary of changes to the statistical analysis plan: triac trial in MCT8-deficient patients; 2014-000178-20; statistical analysis plan-final [unveröffentlicht]. 28.09.2018.
2. **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; NL47771.078.14 / MCT8-2014-1; clinical study report [unveröffentlicht]. 06.09.2023.
3. **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; NL47771.078.14 / MCT8-2014-1; protocol [unveröffentlicht]. 22.07.2015.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Emcitate (Tiratricol): European public assessment report EMEA/H/C/005220/0000 [online]. 12.12.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emcitate-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **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.
6. **Rare Thyroid Therapeutics International.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Tiratricol (Emcitate), Monocarboxylat-Transporter-8 (MCT8)-Defizienz; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 29.04.2025.
7. **Rare Thyroid Therapeutics International.** Emcitate 350 Mikrogramm Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 02.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 05.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025292/emcitate-350-mikrogramm-tabletten-zur-herstellung-einer-suspension-zum-einnehmen>.
8. **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):1439-1447.

Anhang

T3-Konzentration im Serum (primärer Endpunkt)

Tabelle 15: Veränderung der T3-Konzentration im Serum zu Monat 12; Studie TRIAC I, ITT-Population

Studie TRIAC I T3-Konzentration (in nmol/l)	Tiratricol N = 45 ¹⁾
<i>Visite zu Baseline</i>	
n (%)	45 (100)
MW (SD)	4,97 (1,55)
Median (min; max)	4,55 (2,87; 9,76)
<i>Visite zu Monat 12²⁾</i>	
n (%)	45 (100)
MW (SD)	1,82 (0,69)
Median (min; max)	1,77 (0,53; 3,91)
<i>Veränderung von Baseline zum Studienende</i>	
n (%)	45 (100)
MW (SD)	-3,15 (1,56)
Median (min; max)	-2,88 (-7,52; -1,02)

¹⁾ ITT-Population.

²⁾ Bei Patienten, die die letzte Behandlung vor dem 12. Monat abbrachen, wurde der Wert der letzten Beobachtung verwendet. Laut Studienbericht wurden für 5 Patienten die Werte mittels LOCF imputiert.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; T3: Trijodthyronin.