



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Emcitate (tiratricol)
we wskazaniu:
zespół Allana-Herndona-Dudleya**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.34.2024

Data ukończenia: 13 grudnia 2024 r.

Wykaz skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHDS	zespół Allana-Herndona-Dudleya (ang. Allan-Herndon-Dudley syndrome)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DITPA	kwas diiodotyropionowy (ang. diiodothyropropionic acid)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ETA	European Thyroid Association
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HT	hormony tarczycy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NORD	National Organization for Rare Disorders
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
rT3	odwrotna trójiodotyronina
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	średnia (mean)
SOID	System Obsługi Importu Docelowego
T3	trijodotyronina
T4	tyroksyna
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRβ	β receptor dla hormonów tarczycy
TRH	tyreoliberyna
TSH	tyreotropina
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2 Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	13
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	13
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
7. Wskazanie dowodów naukowych	16
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	16
7.3. Opis badań włączonych do analizy	17
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	18
7.4.1. Groeneweg 2019	18
7.4.2. van Geest 2022.....	23
7.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	27
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	29
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	29
9. Kluczowe informacje i wnioski	31
10. Źródła.....	34
11. Załączniki.....	35
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	35
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	30.09.2024
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2039.2024.1.AB

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Emcitate 350 micrograms tablets, tabletki 350 µg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Emcitate 350 micrograms tablets, tabletki 350 µg

Do finansowania we wskazaniu:

- zespół Allana-Herndona-Dudleya
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.09.2024 r., znak PLD.45340.2039.2024.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 30.09.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Emcitate (tiratricol) tabletki 350 µg, we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudleya.

2.2. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.). Cena produktu leczniczego Emcitate 350 micrograms tablets wynosi 7 655,57 PLN za opakowanie po 60 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki (dane dotyczące ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z 16 maja 2024 r.).

Od 1 stycznia 2023 r. do 30 czerwca 2024 r., w wyżej wymienionym wskazaniu, wydano 21 zgód na refundację 244 opakowań produktu leczniczego Emcitate 350 micrograms tablets dla 6 pacjentów.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: G31.8¹

Inne określone choroby zwyrodnieniowe układu nerwowego²

Definicja

Zespoły zmniejszonej wrażliwości na hormony tarczycy to dziedziczne zespoły wynikające z oporności receptorowej, defektu transportera błonowego bądź też defektu metabolizmu hormonów tarczycy.

Etiologia i patogenezą

W przypadku defektu transportu przyczynę stanowi mutacja transportera błonowego MCT8 (ang. thyroid hormone cell membrane transporter defect – THCMTD).

Epidemiologia

Częstość występowania zespołu Allana-Herndona-Dudleya nie jest znana, jednak identyfikacja ponad 160 osób dotkniętych tą chorobą w ciągu około 15 lat sugeruje, że zespół ten występuje częściej, niż wcześniej sądzono.

Obraz kliniczny

Mutacje genu transportera MCT8 prowadzą do rozwoju zespołu Allana, Herndona i Dudley (AHDS), który objawia się ciężkimi zaburzeniami neurorozwojowymi; zespół po urodzeniu manifestuje się początkowo niskim napięciem mięśniowym i trudnościami w karmieniu, z czasem dochodzi do porażenia czterokończynowego. W większości przypadków u chorych w ogóle nie rozwija się zdolność mowy, przyjmowania pozycji siedzącej czy stojącej. Częste są napady padaczkowe. Zgon następuje zwykle w dzieciństwie i spowodowany jest najczęściej nawracającymi zakażeniami bądź zachłystowym zapaleniem płuc. Niedobór MCT8 jest dziedziczony w sposób sprzężony z chromosomem X. Chorują chłopcy.

Rozpoznanie

W przypadkach nieprawidłowości transportera błonowego MCT8 w badaniach hormonalnych charakterystyczne jest zwiększone stężenie T3, małe rT3, zmniejszone lub przy dolnej granicy wartości referencyjnej stężenie T4 oraz prawidłowe lub nieco zwiększone TSH.

Diagnozę AHDS ustala się u mężczyzny, u którego stwierdzono niepokojące wyniki i hemizygotyczną odmianę patogenną genu SLC16A2 zidentyfikowaną za pomocą badań genetyki molekularnej, a u kobiety, u której stwierdzono heterozygotyczną odmianę patogenną genu SLC16A2.

W przypadku oporności TR β istotne jest stwierdzenie obecności stale zwiększonych stężeń FT4 i FT3 w surowicy, którym nie towarzyszy zahamowanie wydzielania TSH. Potwierdzenie stanowi wykrycie mutacji w genie kodującym receptor TR β lub (jeśli to nie jest możliwe) wykazanie oporności tkanek na hormony tarczycy. U osoby zdrowej podanie TRH powoduje zwiększenie stężenia TSH i efekt ten jest silnie tłumiony już po podaniu 50 μ g T3, a wydzielanie TSH właściwie zanika przy większych dawkach T3. W RTH odpowiedź na TRH jest zachowana, co umożliwia różnicowanie z guzem o typie tyreotropinoma, a wzrastające dawki L-T3 tłumią odpowiedź dużo słabiej niż u osób z prawidłową wrażliwością na T3 (ryc. VI.B.10-2). Ponadto stosunek stężeń molowych podjednostki α do TSH wynosi <1 , a w badaniu MR przysadki nie stwierdza się obecności gruczolaka.

Diagnostykę różnicową zespołów oporności na hormony tarczycy przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/59> [dostęp: 07.12.2024 r.]

² <http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/2679,inne-okreslone-choroby-zwyrodnieniowe-ukladu-nerwowego> [dostęp: 07.12.2024 r.]

Tabela 1. Diagnostykę różnicową zespołów oporności na hormony tarczycy

Zespół	RTHβ	RTHα	THCMTD	THMD
FT4	↑↑	↓, N	↓	↑↑
FT3	↑ N	N, (↑)	↑↑	↓
rT3	↑↑	↓	↓	↑↑
TSH	N, (↑)	N	N, (↑)	N, (↑)
Gen	<i>TRβ</i>	<i>TRα1</i>	<i>MCT8</i>	<i>SBP2</i>

^a zmodyfikowano na podstawie: *Biochim Biophys Acta*, 2013; 1830: 3987–4003

↓ zmniejszone, ↑ zwiększone, N – prawidłowe

FT3 – wolna trijodotyronina, FT4 – wolna tyroksyna, rT3 – odwrotna trijodotyronina, RTH – zespół oporności na hormony tarczycy, THCMTD – defekt transportu przez błonowy hormonów tarczycy, THMD – defekt metabolizmu hormonów tarczycy, TSH – hormon tyreotropowy

Leczenie

Należy zapewnić: dostęp do zespołu wielodyscyplinarny zapewniającego standardową opiekę w przypadku hipotonii, słabego karmienia, opóźnienia rozwojowego / niepełnosprawności intelektualnej, spastyczności i zaburzeń pozapiramidowych; standardowe leczenie lekami przeciwdrgawkowymi przez doświadczonego neurologa. Terapia zastępcza hormonem tarczycy w dzieciństwie nie ma korzystnego wpływu i może być niebezpieczna, pogarszając dystyreozę.

Nadzór: U dzieci należy oceniać następujące elementy co sześć miesięcy do czwartego roku życia, a następnie raz w roku: postęp rozwojowy i potrzeby edukacyjne; przeprowadzić badanie neurologiczne pod kątem nowych objawów (np. drgawki, zmiany napięcia mięśniowego, zaburzenia ruchu); kręgosłup pod kątem skoliozy i biodra pod kątem dyslokacji; umiętności ruchowe i samoopieki.

Środki/okoliczności, których należy unikać: Podawanie L-T4 lub L-T3 w monoterapii może nasilać wysokie poziomy T3 w surowicy i wynikający z tego hipermetabolizm.

Terapie będące w trakcie badań: Analog T3 TRIAC (kwas 3,3',5-trijodotyroacetowy) był testowany przez maksymalny okres jednego roku w międzynarodowym badaniu wieloośrodkowym 46 osób z AHDS. Osiągnięto główny cel, normalizację poziomu wolnego T3 we krwi. Inne korzystne wyniki to zwiększona masa ciała; zmniejszone tętno, skurczowe ciśnienie krwi i nadciśnienie oraz poprawa rozwoju u siedmiorga dzieci, z których dwoje rozpoczęło leczenie TRIAC przed ukończeniem czwartego roku życia i osiągnęło samodzielne siedzenie i pełną kontrolę głowy po 12 miesiącach leczenia.

Źródło: Zespoły zmniejszonej wrażliwości na hormony tarczycy <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.1.2.41>. [dostęp: 06.12.2024 r.; Sarret 2022.

3.2 Liczebność populacji

Zgodnie z publikacją dostępną na portalu orphnet.pl liczba opublikowanych przypadków lub rodzin z AHDS wynosi 320³. Ze względu na brak specyficznego kodu ICD-10 przypisanego dla omawianej jednostki chorobowej, odstąpiono od próby pozyskania danych z udostępnionej Agencji bazy danych NFZ.

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg eksperta klinicznego – prof. dr hab. n. med. Magdalena Stasiak, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Źródło lub informacje, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Magdalena Stasiak				
Pacjenci pediatryczni z AHDS	10	1	100%	Dane z ośrodków w Polsce
Dorośli pacjenci z AHDS	0	0	-	-

³ <https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Zachorowalno- cz-sto- wyst-powania lub liczba opublikowanych przypadk-w wed-ug chor-b w porz-dku alfabetycznym.pdf> [dostęp: 06.12.2024 r.]

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Emcitate 350 micrograms tablets, tabletki 350 µg
Kod ATC*	H03AA04, Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony tarczycy
Substancja czynna	tiratricol
Postać farmaceutyczna	tabletki
Droga podania	podanie doustne
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Emcitate jest wskazany w leczeniu potwierdzonego genetycznie niedoboru transportera monokarboksylanu 8 (MCT8) u dzieci w chwili rozpoznania lub u dorosłych.
Dawkowanie	<p>Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowani lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z niedoborem MCT8 (zespół Allana Herndona Dudleya).</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Dawkę leku Emcitate należy ustalać i dostosowywać indywidualnie, w oparciu o stężenie hormonów tarczycy u pacjenta. Dawkę należy stopniowo zwiększać co dwa tygodnie w okresie dostosowywania dawki, aż stężenie T3 w surowicy pacjenta znajdzie się w granicach normy właściwej dla wieku i zostanie uzyskana skuteczna dawka podtrzymująca. Tiratricol reaguje krzyżowo z oznaczeniem T3 w ocenie za pomocą testu immunologicznego, co należy wziąć pod uwagę przy interpretacji wyników rutynowych testów. Zaleca się ostrożność podczas przepisywania, zwiększania dawki i dostosowywania dawki tiratricolu. W przypadku ustalania lub modyfikowania dawki tiratricolu na podstawie oceny testu immunologicznego należy zasięgnąć porady eksperta w sprawie interpretacji testu T3. Po ustaleniu dawki podtrzymującej należy regularnie oceniać stężenie T3 w surowicy, aby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie normy dla wieku.</p> <p>Ocena TSH i (F)T4 może dostarczyć dodatkowych informacji na temat indywidualnej odpowiedzi na leczenie i, w stosownych przypadkach, pomóc w podjęciu decyzji dotyczących dostosowania dawkowania.</p> <p>Jeżeli wystąpią niepożądane działania niepożądane, należy przerwać dostosowywanie dawki.</p> <p><u>Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 10 kg</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa dla dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 10 kg wynosi 350 mikrogramów na dobę. Całkowitą dawkę dobową należy podawać w 2 do 3 dawkach podzielonych, równomiernie rozłożonych w ciągu dnia (np. rano, w południe i (lub) wieczorem).</p> <p>Dawka początkowa: 350 mcg - 1 x 350 mcg Tydzień 2: 700 mcg - 2 x 350 mcg Tydzień 4: 1050 mcg - 3 x 350 mcg Tydzień 6: 1400 mcg - 4 x 350 mcg Tydzień 8: 2 100 mcg - 6 x 350 mcg Tydzień 10: 3 150 mcg - 9 x 350 mcg</p> <p><u>Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 10 kg</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa dla dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 10 kg wynosi 175 mikrogramów na dobę. Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać o 175 mcg co dwa tygodnie, aż stężenie T3 w surowicy pacjenta znajdzie się w zakresie normy dla wieku. Tabela 2 przedstawia zalecany schemat zwiększania dawki. Całkowitą dawkę dobową należy podawać w 1 do 3 dawkach podzielonych, równomiernie rozłożonych w ciągu dnia (np. rano, w południe i (lub) wieczorem).</p> <p>Dawka początkowa: 175 mcg - 0,5 x 350 mcg Tydzień 2: 350 mcg - 1,0 x 350 mcg Tydzień 4: 525 mcg - 1,5 x 350 mcg Tydzień 6: 700 mcg - 2,0 x 350 mcg Tydzień 8: 875 mcg - 2,5 x 350 mcg Tydzień 10: 1 050 mcg - 3,0 x 350 mcg Tydzień 12: 1 225 mcg - 3,5 x 350 mcg Tydzień 14: 1 400 mcg - 4,0 x 350 mcg Tydzień 16: 1 575 mcg - 4,5 x 350 mcg</p>

	<p>Dawka podtrzymująca</p> <p>Dawka podtrzymująca u dorosłych pacjentów wynosi zwykle od 700 do 2100 mikrogramów na dobę.</p> <p>Dawka podtrzymująca u dzieci i młodzieży wynosi zwykle od 350 do 1400 mikrogramów na dobę.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Droga doustna lub żołądkowo-jelitowa.</p> <p>Tabletki można zawiesić w niewielkiej ilości wody i w razie potrzeby wymieszać z rozdrobnionym jedzeniem. Produkt Emcitate można także podawać przez sondę nosowo-żołądkową lub przezskórną endoskopową gastrostomię (PEG). Po podaniu system należy przepłukać wodą.</p>
Mechanizm działania	<p>Tiratricol (kwas 3,3',5-trijodotyrooowy) jest strukturalnym analogiem trójiodotyroniny (T3), która występuje naturalnie u człowieka jako fizjologiczny metabolit T3, powstający w wyniku deaminacji i oksydacyjnej dekarboksylacji łańcucha alaniny. Występuje naturalnie w stężeniach w surowicy ~50 razy niższych niż T3. Stężenia w surowicy u zdrowych ludzi wahają się od 26–87 ng/l (42–140 pmol/l). Aby spełnić swoją funkcję biologiczną, tiratricol przenika przez błonę komórkową i wiąże się z jądrowymi receptorami hormonów tarczycy (TR), a następnie z wrażliwymi elementami DNA, w wyniku regulacji transkrypcji docelowych genów hormonów tarczycy. Zachowując właściwości jodowania w pozycji 3,3',5, tiratricol ma aktywność fizjologiczną bardzo podobną do aktywności T3, z podobnym powinowactwem do receptora TRα i nieco większym powinowactwem do receptora TRβ. Podczas gdy T3 i T4 zależą od specyficznych białek transportowych, takich jak MCT8, MCT10 lub OATP1C1 w aktywnym transporcie komórkowym, zakłada się, że tiratricol jest transportowany przez błony komórkowe za pomocą różnych białek transportowych. Mutacje w genie MCT8 nie wpływają na wchłanianie tiratricolu. Podczas gdy T3 w celu przekroczenia bariery krew-mózg (BBB) opiera się na transporcie przez białko MCT8, tiratricol może przedostać się do mózgu bez transportera MCT8.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Substancje pomocnicze	monohydrat laktozy, wapnia wodorofosforan dwuwodny, skrobia kukurydziana, stearynian magnezu
Podmiot odpowiedzialny*	Rare Thyroid Therapeutics International AB / Egetis Therapeutics AB*

Źródło: ChPL Emcitate (Francja) – lek został dopuszczony do stosowania w ramach tzw. programu współczucia (autorisation d'accès compassionnel) <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/emcitate#> [dostęp: 12.12.2024 r.]

*<https://www.egetis.com/pipeline/emcitate/> [dostęp: 09.12.2024 r.]

Status leku sierociego

12 października 2017 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierociego (EU/3/17/1945⁴) firmie Medical Need Europe AB, Szwecja dla tiratricolu w leczeniu zespołu Allana-Herndona-Dudleya.

W momencie nadania statusu, zespół Allana-Herndona-Dudleya dotyczył mniej niż 0,01 na 10 000 osób w Unii Europejskiej (UE). Odpowiadało to mniej niż 500 osobom i jest poniżej pułapu dla statusu leku sierociego, który wynosi 5 osób na 10 000. Opiera się to na informacjach dostarczonych przez sponsora i wiedzy Komitetu ds. Produktów Leczniczych Sierocych (COMP).

W momencie nadania statusu leku sierociego w UE nie zatwierdzono żadnych zadowalających metod leczenia zespołu Allana-Herndona-Dudleya. Pacjentom zapewniono opiekę wspomagającą, w tym karmienie przez sondę, jeśli było to konieczne.

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3171945-public-summary-opinion-orphan-designation-tiratricol-treatment-allan-herndon-dudley-syndrome_en.pdf [dostęp: 11.12.2024r.]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Emcitate nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Nie oceniano również innych produktów leczniczych stosowanych w AHDS.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

Wg opinii eksperta klinicznego brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z AHDS, wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania również DITPA (analogi T3 kwasu diiodotyropionowego) w leczeniu pacjentów z AHDS. DITPA nie jest zarejestrowany⁵ oraz nie jest finansowany w Polsce (zgodnie z Obwieszczeniem MZ). Biorąc powyższe od uwagę za komparator należy uznać najlepszą terapię podtrzymującą (brak jest alternatywnego aktywnego leczenia).

⁵ <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 11.12.2024 r.]

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła łącznie do pięciu ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu. Do zakończenia prac nad raportem otrzymano jedną opinię, które spełniała wymogi formalne.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
prof. dr hab. n. med. Magdalena Stasiak	
Poprawa rozwoju psychomotorycznego Poprawa funkcji poznawczych w testach odpowiednich dla wieku dziecka Normalizacja stężenia T3 w surowicy	Poprawa raportowana przez rodziców Poprawa potwierdzona w testach Obniżenie stężenia T3 w surowicy

Pani prof. dr hab. n. med. Magdalena Stasiak wskazała, iż brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z AHDS.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Magdalena Stasiak
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie brak jest skutecznego leczenia innego niż preparat Emcitate. Zastosowanie preparatu Emcitate stanowi jedyną szansę dla chorych dzieci i powinno być rekomendowane w celu prewencji ciężkiego upośledzenia psychoruchowego i wczesnego zgonu. Obecnie dzieci z zespołem Allana-Herndona-Dudleya umierają wcześniej i nie ma obecnie danych na temat żadnej chorej osoby dorosłej w Polsce. Jednakże, po włączeniu leczenia, należy się spodziewać, że populacja dorosłych będzie się stopniowo zwiększać.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Głównym problemem jest brak długoterminowej (wieloletniej) obserwacji dotychczas leczonych pacjentów, natomiast wobec faktu, że jest to leczenie choroby rzadkiej, prowadzącej bez terapii do ciężkiego upośledzenia intelektualnego i fizycznego oraz przedwczesnego zgonu, problem ten jest niewspółmierny w stosunku do możliwych korzyści.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie widzę takich. Choroba jest niezwykle rzadka i potwierdzana badaniem genetycznym. Nie dostrzegam możliwości niewłaściwego zastosowania opinowanej technologii.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Wszyscy pacjenci skorzystają z ocenianej technologii.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie.
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	1. van Geest 2022 2. Groeneweg 2019 3. Ünsal Y, Hayran G. Impact of Early Intervention with Triiodothyroacetic Acid on Peripheral and Neurodevelopmental Findings in a Boy with MCT8 Deficiency. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2024 Mar 11;16(1):116-122. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-10-1.
Inne uwagi.	Uwzględniając fakt, że oceniana technologia jest terapią ratującą życie i zdrowie chorych, rekomenduję jej finansowanie ze środków publicznych.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 09.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia AHDS.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- American Association of Clinical Endocrinology (<https://www.aace.com/>);
- Endocrine Society (<https://www.endocrine.org/>);
- European Society for Paediatric Endocrinology (<https://www.eurospe.org/>);
- European Society of Endocrinology (<https://www.ese-hormones.org/>);
- European Thyroid Association (<https://www.eurothyroid.com/>);
- International Consortium of Pediatric Endocrinology (<https://intpedendo.org/>);
- International Society of Endocrinology (<https://www.isendo.org/>);
- Medline (poprzez Pubmed) przy użyciu haseł dotyczących jednostki chorobowej i rodzaju publikacji: guidelines, management, recommendations, treatment;
- Pediatric Endocrine Society (<https://pedsendo.org/>);
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (<https://www.ptendo.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (<https://pteidd.pl/>);
- Society for Endocrinology (<https://www.endocrinology.org/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji (guideline, management, recommendation oraz consensus).

Odnaleziono jedno wytyczne: europejskie (ETA 2024). W dokumencie zaleca się stosowanie TRIAC/tiratricol (Rekomendacja silna) lub DITPA (analogi T3 kwasu dijdotyropionowego) (Rekomendacja słaba) w leczeniu pacjentów z AHDS. W przypadku gdy, analogi hormonu tarczycy są niedostępne, sugeruje się rozważenie połączenia lewotyroksyny i leczenia propylotiouracylem (PTU) (Rekomendacja silna).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ETA 2024 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia genetycznych zaburzeń transportu, metabolizmu i działania hormonów tarczycy.</p> <p><u>Główne zalecenia - niedobór MCT8:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pourodzeniowe lewotyroksyną w monoterapii nie jest zalecane (Rekomendacja silna, Jakość dowodów: ØØØØ); • Zaleca się leczenie TRIAC (Rekomendacja silna, Jakość dowodów: ØØØØ) lub DITPA (analogi T3 kwasu dijdotyropionowego) - (Rekomendacja słaba, Jakość dowodów: ØØØØ). • Zaleca się dostosowanie dawkowania TRIAC (lub DITPA), mając na celu zmniejszenie stężenia T3 w surowicy do zakresu docelowego od 1,4 do 2,5 nmol/l w celu złagodzenia obwodowego stanu tyreotoksycznego, chyba że jest to ograniczone przez występowanie działań niepożądanych zależnych od dawki (Rekomendacja silna, Jakość dowodów: ØØØØ). Wyższa dawka TRIAC może zmniejszyć stężenie T3 w surowicy do dolnej granicy lub poniżej zakresu referencyjnego dla danego wieku, co potencjalnie korzystnie wpływa na rozwój neurologiczny (Rekomendacja silna, Jakość dowodów: ØØØØ). • Zaleca się długoterminową terapię TRIAC (lub DITPA) u wszystkich pacjentów, chyba że pojawią się obawy dotyczące skutków ubocznych leku lub tolerancji (Rekomendacja silna, Jakość dowodów: ØØØØ). • Jeśli analogi hormonu tarczycy są niedostępne, sugeruje się rozważenie połączenia lewotyroksyny i leczenia propylotiouracylem (PTU) (Rekomendacja silna, Jakość dowodów: ØØØØ). • Biorąc pod uwagę rzadkie, ale potencjalnie ciężkie i zagrażające życiu skutki uboczne PTU oraz nieznanne długoterminowe skutki analogów hormonu tarczycy, uznaje się, że ryzyko w stosunku do korzyści takich terapii należy dokładnie rozważyć, szczególnie u pacjentów, których wyjściowa funkcja wątroby jest już zaburzona (Rekomendacja silna, Jakość dowodów: ØØØØ).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z niedoborem MCT8 pozostawali pod opieką endokrynologa (pediatry) i neurologa (pediatry) (Rekomendacja silna, Jakość dowodów: ØØØØ). • Zaleca się omówienie przypadków przez wielodyscyplinarny zespół składający się z endokrynologów, neurologów, kardiologów, dietetyków, specjalistów od terapii zajęciowej, logopedów i fizjoterapeutów, lekarzy medycyny rehabilitacyjnej (fizjoterapeutów), chirurgów ortopedycznych i ośrodków dziennej opieki medycznej (Rekomendacja silna); nadzór nad wynikami wielodyscyplinarnego zespołu przez koordynatora (ang. case manager) jest cenny (Rekomendacja silna, jakość dowodów: ØØØØ). • Zaleca się dokładną ocenę spożycia pokarmu w celu utrzymania masy ciała odpowiedniej do wieku i rozwiązania problemów z karmieniem w celu zapobiegania niedożywieniu. Sugeruje się rozpoczęcie przeskórnego żywienia przez sondę dojelitową i udział dietetyka w celu zapewnienia odpowiedniego spożycia kalorii na wczesnym etapie w celu zapobiegania niedożywieniu (Rekomendacja silna, jakość dowodów: ØØØØ). • Sugeruje się, aby wszystkim pacjentom zaproponować empiryczne leczenie objawowe dla objawów neurologicznych, w tym dystonii/hipertonii (leki spazmolityczne), ślinienia się (np. leki antycholinergiczne) i epilepsji (dokładnie odróżnianej od napadowego zaburzenia ruchu); i skierować ich do lekarzy rehabilitacyjnych/chirurgów ortopedycznych/fizjoterapeutów w celu podjęcia środków zapobiegających przykurczom, skoliozie, podwichnięciu stawu biodrowego (Rekomendacja silna, jakość dowodów: ØØØØ). • Sugeruje się leczenie często występujących problemów żołądkowo-jelitowych, takich jak refluks żołądkowo-przetykowy i/lub gastropareza, a także zaparcia zgodnie ze standardową praktyką (Rekomendacja silna, jakość dowodów: ØØØØ). <hr/> <p>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów. Źródło finansowania: przedstawiono źródła finansowania. Metodologia rekomendacji zgodnie z klasyfikacją GRADE [Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC Health Services Research 2004 4 38. (https://doi.org/10.1186/1472-6963-4-38).</p>

ETA - European Thyroid Association.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Emcitate (tiratricol) w leczeniu AHDS, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia - <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia - <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 06.12.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: tiratricol, triac, emcitate, 3,5,3'-triiodothyroacetic acid, triacana, téatrois. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dokumentów agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Na stronie angielskiego NICE odnaleziono informację, iż trwają prace nad oceną produktu leczniczego Emcitate w leczenie AHDS (nie określono daty wydania rekomendacji)⁶.

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11192> [Data dostępu: 09.12.2024 r.]

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 08.11.2024 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i typów badań – zastosowano czułą strategię. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z zespołem Allana-Herndona-Dudleya	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Emcitate (tiratricol), tabletki	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono, szczególną uwagę zwrócono na potencjalne komparatory wskazane w rozdz. 4.3. „Alternatywne technologie medyczne”.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki.
Typ badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane badania kliniczne. Analizę dowodów naukowych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT*, przeprowadzono w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (konieczność wykonania analizy klinicznej w krótkim czasie, odnaleziony przegląd lub przeglądy są systematyczne, aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe). W celu weryfikacji aktualności przeglądu przeprowadzono przeszukiwanie baz informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań opublikowanych w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań niższej jakości.	Publikacje poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków oraz analizy post-hoc.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz posterki konferencyjne.

*Zgodnie z Klasyfikacją doniesień naukowych przedstawionych w wytycznych AOTMiT z 2016 r.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono publikacje:

- **Groeneweg 2019**, gdzie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tiratricolu u dzieci i dorosłych z niedoborem MCT8: międzynarodowe, jednoramienne, otwarte badanie fazy 2;
- **van Geest 2022**, w którym przedstawiono dane dot. długoterminowej skuteczności tiratricolu u dzieci i dorosłych z niedoborem MCT8: retrospektywne badanie kohortowe w warunkach rzeczywistych.

7.3. Opis badań włączonych do analizy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań przedstawionych w pracy Groeneweg 2019 i van Geest 2022.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Groeneweg 2019 NCT02060474 <u>Źródło finansowania:</u> Dutch Scientific Organization, Sherman Foundation, NeMO Foundation, Wellcome Trust, UK National Institute for Health Research Cambridge Biomedical Centre, Toulouse University Hospital, and Una Vita Rara ONLUS.</p>	<p>Typ badania: Wieloośrodkowe [11 placówek w ośmiu krajach Europy (Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Rumunia i Wielka Brytania) oraz jedna placówka w Republice Południowej Afryki], otwarte, jednoramienne badanie II fazy o charakterze pragmatycznym.</p> <p>Zasłepienie: brak</p> <p>Randomizacja: nd</p> <p>Interwencja: Triac (tiratricol) przyjmowany doustnie z indywidualną eskalacją dawki, która przebiegała zgodnie z wstępnie zdefiniowanym protokołem eskalacji dawki: po podaniu początkowej dawki 350 µg (jedna tabletką) raz na dobę i nie zidentyfikowaniu wstępnie zdefiniowanych ograniczających dawkę efektów toksycznych, dawkę dobową zwiększano stopniowo o 350 µg (jedna tabletką) bez określonej dawki maksymalnej, mając na celu osiągnięcie całkowitych stężeń T3 w surowicy w zakresie docelowym 1,4–2,5 nmol/l. Dawka podtrzymująca Triac była kontynuowana przez resztę okresu badania, ale mogła być dalej dostosowywana zgodnie z protokołem eskalacji dawki, jeśli stężenia T3 były poza zakresem docelowym podczas wizyt kontrolnych.</p> <p>Pacjenci mogli zostać wycofani z badania na wniosek rodziców lub opiekunów, jeśli dalszy udział został uznany przez badaczy za szkodliwy dla zdrowia uczestników z powodu toksyczności ograniczającej dawkę lub z powodu nieprzestrzegania protokołu badania, przedwczesnego zakończenia badania lub utraty możliwości obserwacji.</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p> <p>Hipoteza: H₀: Leczenie tiratricolem nie zmienia stężenia T3 w surowicy u pacjentów z niedoborem MCT8 od wartości wyjściowych. H₁: Leczenie tiratricolem zmienia stężenie T3 w surowicy u pacjentów z niedoborem MCT8 od wartości wyjściowych.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotna mutacja w genie MCT8 (potwierdzona obecnością mutacji w genie SLC16A2), powodująca fenotyp kliniczny AHDS; pacjenci z niedoborem MCT8 kwalifikowali się do udziału, niezależnie od wieku i chorób współistniejących; rodzice lub opiekunowie wyrazili pisemną świadomą zgodę w imieniu osób, które prawnie reprezentują. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> poważna choroba lub poważna operacja w ciągu ostatnich 4 tygodni niezwiązana z AHDS; udział innych randomizowanych badaniach kontrolowanych; alergia na składniki tabletek z tiratricolem i obecność jakichkolwiek przeciwwskazań do leczenia za pomocą tiratricolu. <p>Liczba pacjentów: Tiratricol: 46</p>	<p>Skuteczność <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Określenie wpływu leczenia tiratricolem na poziom T3 i innych hormonów TH (T4, FT4, rT3 i TSH) w surowicy. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Określenie wpływu tiratricolu na toksyczne skutki stanu nadczynności tarczycy w tkankach obwodowych; Określenie wpływu leczenia tiratricolem na fenotyp neurologiczny. <p>Główne parametry oceniane w badaniu: Pierwszorzędowe: parametry TH w surowicy; Drugorzędowe: poziom SHBG i lipidów w surowicy, reprezentujące stan TH w wątrobie; AF kości i betaCTx, reprezentujące stan TH w kościach; kinaza kreatyniny w surowicy, reprezentująca stan TH w mięśniach; temperatura ciała, masa ciała, ciśnienie krwi i tętno, tempo metabolizmu według analizy wody podwójnie znakowanej (DLW); funkcja motoryczna według testu Gross Motor Function Measure; poznanie według wyniku Bayley Scales of Infant Development III lub WPPSI II; zachowanie adaptacyjne mierzone według skali zachowań adaptacyjnych Vineland.</p> <p>Inne parametry badania: występowanie zdefiniowanych toksyczności ograniczających dawkę (DLT) lub zdarzeń niepożądanych, gęstość mineralna kości według skanu DEXA, funkcja serca i wymiary według przezklatkowego badania ultrasonograficznego serca, EKG i 24-godzinnej analizy za pomocą holtera. Minimalna analiza kinetyczna (T0, T1, T2, T6, T24), jeśli uznana za konieczną.</p> <p>Bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>van Geest 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Praca ta była finansowana ze środków grantowych Eurostars (numer projektu ESTAR E11337) (dla W.E.B.) i Sherman Foundation (dla W.E.V.).</p>	<p>Międzynarodowe, badanie kohortowe przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki, dane zbierano retrospektywnie od pacjentów z niedoborem MCT8 w placówkach zrzeszonych w ramach konsorcjum obejmującym 33 szpitale w 18 krajach, którzy byli leczeni analogiem T3 - tiratricolem w ramach stosowania off label.</p> <p>Interwencja: Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie tiratricolem (tabletki Téatrois lub Emcitate [350 µg], przyjmowane doustnie) z indywidualną eskalacją dawki w oparciu o wstępnie zdefiniowany protokół eskalacji dawki. Dzienna dawka początkowa była oparta na masie ciała (175 µg Triac < 10 kg; 350 µg Triac ≥ 10 kg). Dzienna dawka była zwiększana o 175 µg lub 350 µg w celu osiągnięcia całkowitego stężenia T3 w surowicy w zakresie docelowym od 1,4 do 2,5 nmol/l. Kierując się wynikami eksploracyjnego badania neurorozwojowego u dzieci w wieku poniżej 2,5 lat dopuszczano stężenia T3 w surowicy < 1,4 nmol/l przy braku toksyczności ograniczających dawkę, co stwarzało możliwość podawania wyższych dawek tiratricolu, co potencjalnie zwiększało możliwe korzyści neurokognitywne.</p> <p>Okres obserwacji: Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,2 roku (zakres 0,2–6,2 roku).</p>	<p>Kryteria włączenia: Pacjenci z niedoborem MCT8 (potwierdzonym obecnością patogenicznej mutacji w genie SLC16A2), niezależnie od wieku lub chorób współistniejących, którzy byli leczeni tiratricolem w ramach stosowania off-label, zgodnie z naszym wcześniej ustalonym protokołem eskalacji dawki, a ich parametry biochemiczne mierzono w centralnym laboratorium Erasmus MC w Holandii. Takie podejście pozwoliło na jednolitą strategię dawkowania tiratricolu i monitorowania efektów.</p> <p>Rodzice lub opiekunowie wszystkich pacjentów wyrazili zgodę na stosowanie tiratricolu off label.</p> <p>Kohorta składała się z (1) pacjentów, którzy ukończyli protokół badania Groeneweg 2019 i kontynuowali leczenie tiratricolem w trybie off label; oraz (2) dodatkowych pacjentów, którzy zostali zidentyfikowani po fazie rekrutacji do badania Groeneweg 2019 lub nie mogli zostać zapisani do badania Groeneweg 2019 z powodu braku ośrodków badawczych w ich kraju.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy zostali zapisani do badania Groeneweg 2019, dane z ocen n początku i po 1 roku leczenia tiratricolem zostały ponownie wykorzystane i rozszerzone o nowe dane z długoterminowej obserwacji.</p> <p>Liczba pacjentów: Tiratricol: 67</p>	<p>Skuteczność <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana stężeń T3 w surowicy między wartościami wyjściowymi a ostatnim dostępnym pomiarem.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> zmiana między wartościami wyjściowymi a ostatnim dostępnym pomiarem masy ciała i wysokości ciała (wyrażona odpowiednio w kg i cm lub wynikach Z dla masy ciała w stosunku do wieku i masy ciała w stosunku do wzrostu i wzrostu w stosunku do wieku lub jako względne różnice w stosunku do odniesienia do historii naturalnej</p> <p><u>Uzupełniające punkty końcowe:</u> częstość akcji serca (wyrażona w uderzeniach na minutę lub wynikach Z dla częstości akcji serca w stosunku do wieku); stężenie hormonu tyreotropowego (TSH; tyreotropina) w surowicy, stężenia wolnej i całkowitej T4; ustalone markery biochemiczne odzwierciedlające działanie hormonu tarczycy w wątrobie (globulina wiążąca hormony piciowe [SHBG]), w nerkach (kreatynina) i w mięśniach (kinaza kreatynowa [CK]); oraz stadium dojrzenia piciowego według Tannera u pacjentów w wieku od 8 do 18 lat w trakcie leczenia.</p> <p>Bezpieczeństwo Występowanie (ciężkich) zdarzeń niepożądanych związanych z tiratricolem było aktywnie monitorowane w trakcie leczenia.</p>

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.4.1. Groeneweg 2019

Między 15.10.2014 r. a 01.06.2017 r. przebadano i zakwalifikowano do udziału w badaniu 50 pacjentów. Spośród nich 4 odmówiło udziału w badaniu, w związku z czym finalnie 46 pacjentów włączono i przydzielono do otrzymywania badanej interwencji. 1 (2%) pacjent został wyłączony z badania przed pierwszą wizytą kontrolną z powodu nieprzestrzegania procedur badania. Pacjent ten został uwzględniony w analizach bezpieczeństwa, ale wykluczono go z pierwotnych analiz skuteczności. 45 (98%) uczestników otrzymało Triac i miało co najmniej jeden kontrolny pomiar funkcji tarczycy, a zatem zostało uwzględnionych w analizach pierwotnych punktów końcowych i w analizach post-hoc wtórnych punktów końcowych. 5 z tych pacjentów nie ukończyło leczenia: 2 wyłączono z powodu decyzji opiekunów (1 z powodu czasu dojazdu do ośrodka badawczego, 1 z powodu poważnych chorób współistniejących tj. ciężkie napady padaczkowe i wodogłowie), 1 został utracony z obserwacji, u 1 rozwinęła się choroba Gravesa, a 1 pacjent zmarł z powodu sepsy. 40 (87%) pacjentów ukończyło 12-miesięczny okres interwencji i w związku z tym zostało włączonych do analiz drugorzędnych

i eksploracyjnych punktów końcowych. 10 (22%) pacjentów, którzy ukończyli obserwację, zostało również włączonych do długoterminowego (mediana 40,4 miesiący, IQR 38,1-41,3) okresu przedłużenia leczenia.

Na początku badania mediana wieku całej badanej populacji (n=46) wynosiła 7,1 roku (zakres 0,8; 66,8), a średnie stężenie T3 w surowicy wynosiło 4,91 nmol/l (SD=1,57), co stanowiło ponad 1,6-krotność górnej granicy normy dla wieku. Średni wynik Z dla masy ciała w stosunku do wieku wynosił -2,84 (1,88), a 30 (65%) z 46 pacjentów miało niedowagę (wynik Z poniżej -2). Wszyscy pacjenci mieli ciężką niepełnosprawność intelektualną i ruchową: 41 (89%) z 46 pacjentów poruszało się na wózku inwalidzkim i nie osiągnęło wczesnych etapów rozwoju, takich jak samodzielne siedzenie. Tętno spoczynkowe było bardzo wysokie (>90 percentyla) u 19 (43%) z 44 pacjentów, dla których dostępne były dane, a nadciśnienie skurczowe występowało u 12 (34%) z 35 pacjentów z wyjściowymi pomiarami ciśnienia krwi. Mediana dziennej dawki Triac pozostała stabilna po fazie eskalacji dawki, chociaż 7 (16%) z 45 pacjentów wymagało dalszych dostosowań dawki, aby utrzymać stężenia T3 w zakresie docelowym. Mediana dziennej dawki Triac podczas ostatniej wizyty w badaniu lub w 12. miesiącu lub w momencie odstawienia, wynosiła 37,0 µg/kg masy ciała (IQR=28,9-47,2).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka pacjentów [Groeneweg 2019]

Parametr	Triac (n=46)	
Wiek (lata)	7,1 (0,8; 66,8)	
Grupa wiekowa	< 4 lata	11 (24%)
	4-10 lat	19 (41%)
	11-18 lat	11 (24%)
	Dorośli (> 18 lat)	5 (11%)
Płeć	Kobieta	0 (0%)
	Mężczyzna	46 (100%)
Rasa	Biała	44 (96%)
	Inna	2 (4%)
Pochodzenie etniczne	Europa	39 (85%)
	Afryka Północna	3 (7%)
	Bliski Wschód	2 (4%)
	Azja	1 (2%)
	Inne	1 (2%)
Kraj	Holandia	14 (30%)
	Wielka Brytania	10 (22%)
	Francja	7 (15%)
	Włochy	5 (11%)
	Niemcy	3 (7%)
	Rumunia	3 (7%)
	Belgia	2 (4%)
	Czechy	1 (2%)
	Południowa Afryka	1 (2%)
Miejsce zamieszkania	Dom	34 (74%)
	Instytucja	5 (11%)
	Dom i instytucja	7 (15%)
Osiągnięty etap rozwoju	Przywiązany do wózka inwalidzkiego	41 (89%)
	Brak lub słaba kontrola głowy	32 (70%)
	Możliwość samodzielnego siedzenia	5 (11%)
Stężenie T3 (nmol/l)	4,91 (1,57)	
Wskaźnik Z dla masy ciała w stosunku do wieku	-2,84 (1,88)	
Niedowaga*	30 (65%)	

Używanie sondy żywieniowej	20 (43%)
Tachykardia w spoczynku†	19 (43%)
Nadciśnienie skurczowe‡	12 (34%)

Dane podano jako medianę (zakres), n (%) lub średnią (SD).

* Niedowaga została ustalona na podstawie kryteriów WHO (wynik $Z < -2$).

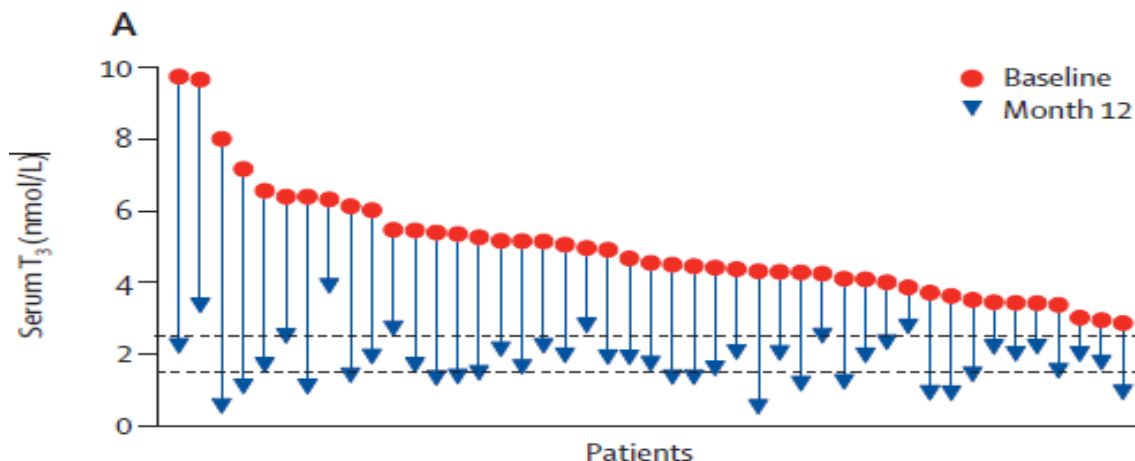
† Tachykardia została zdefiniowana jako tętno w spoczynku powyżej 90. percentyla dla odpowiedniego wieku, z punktami odcięcia opisanymi w publikacji Fleming 2011. Dane dotyczące tętna w spoczynku były dostępne dla 44 pacjentów (mianownik do obliczenia procentowego).

‡ Nadciśnienie skurczowe zostało ustalone na podstawie wytycznych Amerykańskiej Akademii Pediatrii oraz Amerykańskiego Kolegium Kardiologii i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego; ciśnienie krwi wyjściowe zmierzono u 35 pacjentów (mianownik do obliczenia procentowego).

Określenie wpływu leczenia tiratricolem na poziom T3 i innych hormonów TH (T4, FT4, rT3 i TSH)

U 45 pacjentów ocenianych pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego, stężenia T3 w surowicy znacząco spadły do 12. miesiąca [mediana 13,1 miesiąca (IQR=12,4–13,9)], ze średnim spadkiem o 3,15 nmol/l [(95% CI: 2,68; 3,62); $p < 0,0001$], co odpowiada 61% (56–66) od wartości początkowej. Zidentyfikowano również znaczące zmniejszenie stężeń wolnej T4 w surowicy [średni spadek o 6,1 pmol/l, (5,4; 6,8); $p < 0,0001$] i stężeń TSH w surowicy [średni spadek o 1,89 mU/l, (1,39; 2,39); $p < 0,0001$]. Ponadto całkowite stężenie T4 w surowicy zmniejszyło się o 31,6 nmol/l [(28,0; 35,2); $p < 0,0001$], a odwrotnej T3 o 0,08 nmol/l [(0,05; 0,10); $p < 0,0001$].

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie i poniższej tabeli.



Rysunek 1. Zmiana od wartości wyjściowych do 12. miesiąca stężenia surowicy T3 [Groeneweg 2019]

Tabela 10. Wpływ stosowania leku Triac na pierwszorzędowe punkty końcowe [Groeneweg 2019]

Pierwszorzędowy punkt końcowy (n=45)	Średnia początkowa (SD)	12-miesięczna średnia (SD)	Średnia zmiana (95% CI)	p-wartość
T3 (nmol/L)	4,97 (1,55)	1,82 (0,69)	-3,15 (-3,62; -2,68)	<0,0001
TSH (mU/L)*	2,91 (1,68)	1,02 (1,14)	-1,89 (-2,39; -1,39)	<0,0001
Wolna T4 (pmol/L)	9,50 (2,50)	3,40 (1,60)	-6,10 (-6,80; -5,40)	<0,0001
Całkowita T4 (nmol/L)	56 (13)	24,40 (9,40)	-31,60 (-35,20; -28)	<0,0001
Odwrotna T3 (nmol/L)	0,12 (0,10)	0,04 (0,04)	-0,08 (-0,10; -0,05)	<0,0001

Pierwotne wyniki oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali Triac i mieli co najmniej jeden kontrolny pomiar czynności tarczycy, w tym u 5 pacjentów, którzy wycofali się z badania (u których zamiast pomiaru wykonanego po 12 miesiącach stosowano ostatni dostępny pomiar).

*Stężenia TSH i kinazy kreatynowej przekształcono logarytmicznie, aby zapewnić rozkład normalny przed wykonaniem sparowanych testów t (nieprzekształcone średnie [SD] i średnie zmiany [95% Cis] przedstawiono w celu ułatwienia interpretacji).

Ocena drugorzędowych punktów końcowych

Drugorzędowe punkty końcowe oceniono u 40 pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczne leczenie. Zidentyfikowano istotny wzrost wskaźnika Z masy ciała w stosunku do wieku w 12. miesiącu [SD=0,27 (95% CI: 0,03; 0,50); $p=0,0253$], co odpowiada średniemu wzrostowi masy ciała o 2,7 kg [(1,9; 3,5); $p < 0,0001$]. Natomiast u pacjentów nieleczonych wykazano, że wskaźnik Z masy ciała w stosunku do wieku stopniowo zmniejsza się z czasem. Między wartością wyjściową a 12. miesiącem tętno spoczynkowe (mierzone elektrokardiografią) zmniejszyło się o 9 uderzeń na minutę [95% CI: (2; 16); $p=0,010$], a średnie tętno (mierzone 24-godzinnym monitorowaniem serca) zmniejszyło się o 5 uderzeń na minutę [(1; 9); $p=0,012$]. Średnie skurczowe ciśnienie krwi zmniejszyło się w ciągu 12-miesięcznego badania z 78. percentyla

do 61. percentyla, co odpowiada zmianie o 18 punktów percentylowych [(95% CI: 6; 29); p=0,0037]. Odsetek pacjentów z nadciśnieniem skurczowym zmniejszył się z 34% (n=12/35) na początku badania do 9% (n=3/32 w 12. miesiącu). Stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe w surowicy zmniejszyły się o 35 nmol/l [(15; 55); p=0,0013]. Jednakże średnie stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy nie uległo znaczącej zmianie pomiędzy wartością wyjściową a 12. miesiącem [różnica równa 0,2 (95% CI: 0,0; 0,3); p=0,056]. Stężenia kinazy kreatynowej w surowicy wzrosły o 53 U/l [(27; 78); p<0,0001] do 12. miesiąca.

Największy wzrost funkcji motoryki dużej wystąpił u pacjentów, u których leczenie Triac rozpoczęto przed ukończeniem 4 roku życia. Na początku badania żaden z 24 pacjentów z całkowicie inaktywującą mutacją MCT8 i dostępnymi danymi nie uzyskał wyniku większego niż 20% w skali pomiaru funkcji motoryki dużej (*ang. Gross Motor Function Measure 88*) co mniej więcej odzwierciedlałoby zdolność do samodzielnego siedzenia i uzyskania pełnej kontroli głowy w różnych pozycjach postawy. Spośród 7 pacjentów z całkowicie inaktywującą mutacją, którzy rozpoczęli leczenie Triac przed ukończeniem 4 roku życia, 2 osiągnęło powyższy etap rozwoju do 12. miesiąca leczenia.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Wpływ stosowania leku Triac na drugorzędowe punkty końcowe [Groeneweg 2019]

Drugorzędowy punkt końcowy	Średnia początkowa (SD)	12-miesięczna średnia (SD)	Średnia zmiana (95% CI)	p-wartość	
Wskaźnik Z wagi do wieku (n=40)	-2,98 (1,93)	-2,71 (1,79)	0,27 (0,003; 0,50)	0,025	
Tętno spoczynkowe (bpm, n=34)	112 (23)	104 (17)	-9 (-16; -2)	0,010	
Średnie tętno w ciągu 24 godzin (bpm, n=31)	102 (14)	97 (9)	-5 (-9; -1)	0,012	
Ciśnienie krwi (n=32)	Skurczowe (mm HG)	108 (8)	102 (10)	-5 (-9; -1)	0,0086
	Skurczowe (percentyl)†	78 (24)	61 (29)	-18 (-29; -6)	0,0037
	Rozkurczowe (mm HG)	64 (9)	62 (9)	-2 (-6; -2)	0,35
	Rozkurczowe (percentyl)†	74 (22)	67 (22)	-6 (-17; 4)	0,24
Globulina wiążąca hormony płciowe (nmol/L, n=39)	212 (91)	178 (76)	-35 (-55; -15)	0,0013	
Całkowity cholesterol (mmol/L, n=40)	3,2 (0,7)	3,4 (0,7)	0,2 (0,0; 0,3)	0,056	
Kinaza keratynowa (U/L, n=40)*	108 (90)	161 (117)	53 (27; 78)	< 0,0001	

Drugorzędowe wyniki oceniano u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczny okres interwencji i dla których dostępne były odpowiednie dane. Jeśli pomiary 12-miesięczne nie były dostępne, wykorzystano ostatnią dostępną obserwację u tego samego pacjenta (<3% uwzględnionych punktów danych).

* Stężenia TSH i kinazy kreatynowej przekształcono logarytmicznie, aby zapewnić normalny rozkład przed wykonaniem sparowanych testów t (nieprzekształcone średnie [SD] i średnie zmiany [95% Cis] przedstawiono dla ułatwienia interpretacji).

† Wyniki percentylowe oparto na wieku i wzroście.

‡ Dane dotyczące tyreoglobuliny i przedwcześniejszych zespołów przedsińkowych podano w postaci mediany (IQR), a nie średniej (SD) z powodu naruszenia założeń normalności.

Bezpieczeństwo

Wszystkich 46 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Triac uwzględniono w analizach bezpieczeństwa leku. 43 (93%) pacjentów miało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Leczenie badaną interwencją było kontynuowane podczas przyjęcia do szpitala u wszystkich pacjentów oprócz jednego. Wszystkie 7 zdarzeń niepożądanych, co do których podejrzewano, że są związane z leczeniem Triac (które wystąpiły u 6 (13%) pacjentów) były łagodne: u 3 pacjentów wystąpiło przejściowe zwiększenie pocenia, a u pozostałych 3 pacjentów wystąpiła przejściowa drażliwość. Początek powyższych zdarzeń zbiegł się z rozpoczęciem leczenia badaną interwencją lub modyfikacją dawki i ustąpił samoistnie po kilku dniach. Żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia dawki ani przerwania udziału w badaniu z powodu toksyczności związanej z lekiem. Większość zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w okresie badania została sklasyfikowana jako łagodna i wymagała złagodzenia objawów lub braku leczenia oraz ustąpiła, gdy pacjenci nadal otrzymywali Triac. Spośród środków bezpieczeństwa określonych w protokole badania nie zidentyfikowano żadnych klinicznie istotnych zmian w strukturze lub funkcji serca.

Za najpoważniejsze zdarzenia niepożądane uznano okresowe infekcje leczone antybiotykami i leczeniem wspomagającym. Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane uznano za wtórne do niedoboru MCT8, a zatem niezwiązane z Triac. U 3 pacjentów z wcześniej występującymi drgawkami odnotowano wzrost częstości drgawek. U 1 pacjenta wzrost ten zbiegł się z infekcją przewodu pokarmowego, a u pozostałych 2 pacjentów odnotowano drgawki, które były trudne do opanowania. U 2 pacjentów z wcześniej występującymi drgawkami wymagana była hospitalizacja w celu leczenia przedłużających się drgawek lub optymalizacji terapii przeciwdrgawkowej. U pacjenta z historią drgawek, u którego przerwano leczenie Triac, niewydolność wątroby

spowodowała przyjęcie do szpitala, w trakcie którego leczenie Triac zostało tymczasowo wstrzymane (niewydolność wątroby ustąpiła po zmniejszeniu dawki leku przeciwdrgawkowego i zastosowaniu środków wspomagających). 1 pacjent zmarł z powodu posocznicy płucnej prowadzącej do niewydolności wielonarządowej, przy czym badanie pośmiertne potwierdziło rozpoznanie kliniczne i wykluczyło inne przyczyny.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wpływ stosowania leku Triac na bezpieczeństwo [Groeneweg 2019]

Punkt końcowy			Pacjenci z przynajmniej 1 zdarzeniem (n=46)	Liczba zdarzeń
Całkowita liczba AE			43 (93%)	150
AE występujące u > 10% pacjentów	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	5 (11%)	5
		Zapalenie żołądka i jelit	11 (24%)	12
		Wymioty	5 (11%)	5
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Grypa lub choroba grypopodobna	9 (20%)	12
	Zakażenia i infestacje	Zapalenie oskrzeli	6 (13%)	6
		Zapalenie ucha środkowego	5 (11%)	5
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie nosogardła	11 (24%)	14
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (20%)	9
SAE*	Łącznie		18 (39%)	26
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zapalenie żołądka i jelit	2 (3%)	3
		Zapalenie jelit	1 (2%)	1
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zespół dysfunkcji wielu narządów	1 (2%)	1
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby	1 (2%)	1
	Zakażenia i infestacje	Zapalenie oskrzeli	2 (3%)	2
		Zapalenie płuc	2 (3%)	2
		Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	1 (2%)	1
	Badania diagnostyczne	Gastroskopia	1 (2%)	1
	Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększona liczba napadów padaczkowych	2 (3%)	2
	Problemy z produktem	Awaria urządzeń	2 (3%)	2
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zakażenie dróg moczowych	1 (2%)	1
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzelików	3 (7%)	3
		Niewydolność oddechowa	1 (2%)	1
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (2%)	1
	Zabiegi chirurgiczne i medyczne	Operacja stawu biodrowego	1 (2%)	1
		Leczenie farmakologiczne (bisfosfoniany)	1 (2%)	1
Zdarzenia niepożądane śmiertelne†			1 (2%)	1
Działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego przerwania leczenia	Zaburzenia układu odpornościowego	Zaburzenie tarczycy o podłożu autoimmunologicznym	1 (2%)	1
Stopień zdarzeń niepożądanych	Ciężkie		4 (9%)	4
	Umiarkowane		4 (9%)	5
	Łagodne		40 (87%)	141

Związek zdarzeń niepożądanych z badanym lekiem	Prawdopodobne**	6 (13%)	7
	Mało prawdopodobne	43 (93%)	143

Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według klasy układów i narządów oraz preferowanego terminu według słownika medycznego działań regulacyjnych i zdefiniowano je jako zdarzenia występujące między podaniem pierwszej dawki a 30. dniem po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Na początku drgawki występowały u 15 (37%) z 41 pacjentów, dla których dostępne były dane.

* Poważne zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako takie, które doprowadziło do zgonu, zagrażało życiu, skutkowało przyjęciem do szpitala lub przedłużonym leczeniem szpitalnym, skutkowało trwałą lub klinicznie istotną niepełnosprawnością lub niezdolnością inną niż można by się spodziewać po skutkach mutacji specyficznej dla choroby lub zostało w inny sposób uznane za medycznie istotne przez badaczy.

** Działania niepożądane prawdopodobnie związane z lekiem badanym, według badaczy (działania niepożądane), to takie, w przypadku których nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego z lekiem Triac.

† Niesprawności urządzenia to przyjęcia do szpitala z powodu dysfunkcyjnego drenażu komorowo-otrzewnowego lub przezskórnej sondy do żywienia dojelitowego.

‡ Jeden pacjent zmarł z powodu posocznicy płucnej prowadzącej do niewydolności wielonarządowej; badanie pośmiertne potwierdziło rozpoznanie kliniczne, a inne przyczyny zostały wykluczone.

Wnioski autorów badania

W niniejszym zainicjowanym przez badacza, międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z niedoborem MCT8, leczenie Triac skutkowało skuteczną redukcją stężeń T3 w surowicy, a także poprawą klinicznie istotnych miar wyników, w tym masy ciała, częstości akcji serca i rytmu, ciśnienia krwi i biochemicznych markerów działania hormonu tarczycy w różnych tkankach. Podczas leczenia Triac, stężenia T3 w surowicy zmniejszyły się, przy czym 78% pacjentów osiągnęło stężenia T3 w surowicy w zakresie prawidłowym po 4 miesiącach leczenia, wymagając średniej dawki 38,3 µg/kg na dobę. Efekt ten utrzymywał się u pacjentów włączonych do okresu przedłużenia leczenia.

7.4.2. van Geest 2022

W okresie od 15.10.2014 r. do 01.01.2020 r. 67 pacjentów (z 62 różnych rodzin, z 46 różnymi mutacjami MCT8) było leczonych Triac i zakwalifikowało się do włączenia do badania. Spośród nich 27 pacjentów zostało włączonych do badania Triac Trial I i kontynuowało leczenie Triac zgodnie z przeznaczeniem po zakończeniu protokołu badania. Kolejnych 40 pacjentów zidentyfikowano po fazie rekrutacji do badania Triac Trial I (n = 28) lub nie włączono do badania Triac Trial I z powodu braku ośrodków badawczych w ich kraju (n=12). Pacjenci byli leczeni w 33 różnych ośrodkach w 18 krajach.

Na początku badania mediana wieku wynosiła 4,6 roku, a zakres wahał się od 0,5 do 66 lat. Spośród 67 pacjentów 63 (94%) było w wieku poniżej 18 lat, a 23 (34%) było w wieku poniżej 2,5 roku. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,2 roku (zakres 0,2–6,2 roku). 12 (18%) z 67 pacjentów leczono przez okres dłuższy niż 5 lat, a 26 (39%) z 67 pacjentów leczono przez okres od 2 do 5 lat. Ekspozycja na leczenie w tej kohorcie wynosiła 180,4 pacjentolat. W okresie badania 3 pacjentów zmarło, a 10 innych pacjentów przerwało terapię Triac (w 4 przypadkach opiekunowie zdecydowali się przerwać udział w badaniu z powodu braku odczuwanych korzyści, 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu ograniczeń finansowych lub niedostępności leku, a 4 pacjentów przerwało udział w badaniu z nieznanymi przyczyn). Obserwacja pozostałych pacjentów trwała do 01.01.2021 r.

Średni czas osiągnięcia dawki podtrzymującej wynosił 5,0 (SD=4,7) miesięcy, ze średnią dawką zwiększającą się co 2,7 (SD=1,1). Mediana dawki podtrzymującej wynosiła 38 µg/kg/dzień (zakres międzykwartylowy 31–61 µg/kg/dzień; zakres 15–105 µg/kg/dzień).

Wszyscy uczestnicy (n=67) otrzymywali Triac i mieli co najmniej 1 pomiar kontrolny stężenia T3 w surowicy, a zatem zostali uwzględnieni w analizie głównego punktu końcowego. Spośród tych 67 pacjentów, 4 pacjentów nie było leczonych dłużej niż średni czas do uzyskania optymalnej dawki (5,0 miesięcy), więc finalnie 63 uczestników zostało uwzględnionych w analizach drugorzędnych punktów końcowych. Spośród tych 63 pacjentów, 12 (19%) pacjentów było leczonych przez ≥ 5 lat, 10 (16%) pacjentów było leczonych przez 3-5 lat, 34 (53%) pacjentów było leczonych przez 1-3 lat, a 7 (13%) pacjentów było leczonych przez < 1 rok. Przeprowadzono przedłużone analizy u 38 pacjentów z co najmniej 2-letnim okresem obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka pacjentów [van Geest 2022]

Parametr		Kohorta off-label (n=67)
Wiek (lata)*		4,6 (0,5; 66,8)
Wiek (grupy)*	< 2,5 lat	23 (34%)

	> 2,5-5 lat	13 (19%)
	> 5-10 lat	17 (25%)
	> 10-18 lat	10 (15%)
	> 18 lat	4 (6%)
Czas trwania leczenia (lata)	Czas trwania leczenia (lata)	2,2 (0,2; 6,2)
	> 5 lat	12 (18%)
	2-5 lat	26 (39%)
	< 2 lata	29 (43%)
Płeć	Kobieta	0 (0%)
	Mężczyzna	67 (100%)
Pochodzenie	Europa	45 (67%)
	Azja	10 (15%)
	Oceania	5 (7%)
	Ameryka Północna	4 (6%)
	Ameryka Południowa	2 (3%)
	Afryka	1 (1%)
Włączenie do badania	Kontynuacja po badaniu Triac Trial I	27 (40%)
	Bezpośrednie stosowanie off-label	40 (60%)
Stężenie T3 (nmol/L)*		4,58 (1,11)
Masa ciała w stosunku do wieku (wynik Z)*		-2,8 (1,91)
Tachykardię†		21 (35%)

Dane są medianą (zakres), n (%) lub średnią (SD).

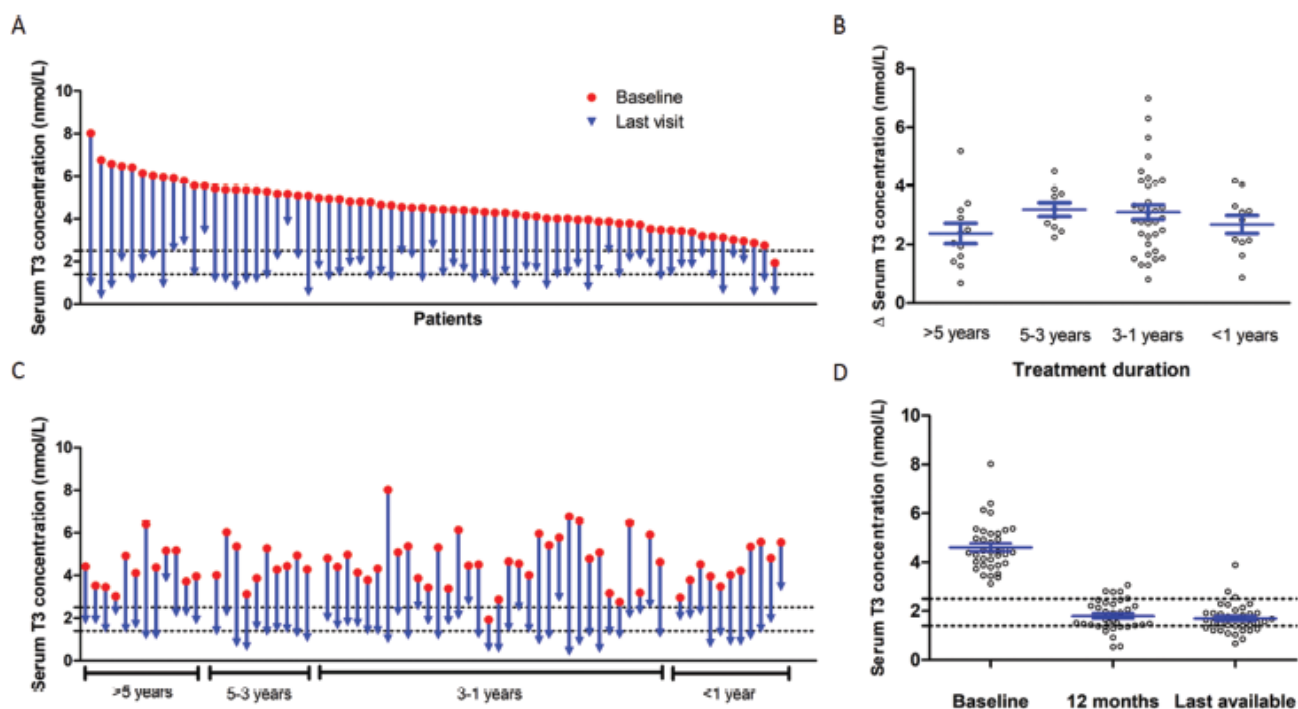
* Na początku badania dane dotyczące masy ciała w stosunku do wieku były dostępne dla 66 pacjentów.

† Tachykardia została zdefiniowana jako tętno w spoczynku powyżej 90. percentyla dla odpowiedniego wieku, z punktami odcięcia opisanymi w publikacji *Fleming 2011*. Dane dotyczące tętna były dostępne dla 60 pacjentów (mianownik do obliczenia procentowego).

Zmiana stężeń T3 w surowicy między wartościami wyjściowymi a ostatnim dostępnym pomiarem

U 67 pacjentów ocenianych pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego średnie stężenie T3 w surowicy zmniejszyło się z 4,58 (SD=1,11) do 1,66 (SD=0,69) nmol/l [MD=2,92 nmol/l; (95% CI: 2,61; 3,23 nmol/l); $p < 0,0001$]. 60 (90%) z 67 pacjentów osiągnęło stężenia T3 poniżej 2,5 nmol/l górnej granicy zakresu docelowego. Po stratyfikacji według czasu trwania leczenia, podobną redukcję stężeń T3 zaobserwowano we wszystkich grupach. U pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż 2 lata stężenia T3 w surowicy po roku leczenia i podczas ostatniej wizyty nie różniły się istotnie, ale były istotnie niższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi, co wskazuje na utrzymujący się efekt leczenia.

Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.



* Dane przedstawiają zmiany w stężeniach T3 w surowicy pomiędzy punktem wyjściowym, a ostatnią dostępną wizytą kontrolną w trakcie leczenia Triac: A - według pacjenta; B - zmiana stężenia T3 w surowicy pomiędzy punktem wyjściowym, a ostatnią dostępną wizytą kontrolną po stratyfikacji na podstawie czasu trwania leczenia; C - według pacjenta, uporządkowane według czasu trwania leczenia; D - zmiana stężenia T3 w surowicy od punktu wyjściowego do 1 roku i ostatniej dostępnej wizyty (analizy podłużne wewnątrzpodmiotowe; n=36).

Rysunek 2. Zmiany od punktu początkowego do oceny okresowej i ostatniej wizyty w wynikach pierwotnych i wtórnych [van Geest 2022]

Ocena drugorzędowych punktów końcowych

U 63 pacjentów analizowanych pod kątem drugorzędnych punktów końcowych średni wynik Z masy ciała w stosunku do wieku wzrósł, ale nie był istotny statystycznie, z $-2,81$ SD (SD=1,94) na początku badania do $-2,64$ SD (SD=1,81) podczas ostatniej wizyty [MD=0,17 SD (95% CI: $-0,18$; $0,53$); $p = 0,3263$], co stanowi średni wzrost o 5,7 kg. Pogorszenie masy ciała i wzrostu wraz z wiekiem jest częścią naturalnej historii pacjentów z niedoborem MCT8, którzy nie są leczeni Triac. Dlatego wyniki parametrów antropometrycznych wyrażono w odniesieniu do naturalnej historii pacjentów nieleczonych. Średni wynik Z masy ciała względem wieku na początku badania wynosił 0,07 SD powyżej linii odniesienia historii naturalnej, a podczas ostatniej wizyty 0,79 SD powyżej linii odniesienia historii naturalnej, co odpowiada statystycznie istotnemu średniemu wzrostowi o 0,72 SD [95% CI: $0,36$ - $1,09$]; $p = 0,0002$]. W porównaniu z historią naturalną pacjentów z niedoborem MCT8, którzy nie byli wcześniej leczeni, masa ciała względem wieku uległa poprawie (wzrost o $> 0,25$ SD w porównaniu z historią naturalną) u 32 (57%) z 55 pacjentów po leczeniu i pozostała stabilna (zmiana $-0,25$ - $0,25$ SD w porównaniu z historią naturalną) u 11 (20%) z 55 pacjentów. Po stratyfikacji według czasu trwania leczenia zmiany w masie ciała w stosunku do wieku Z i masie ciała w stosunku do wieku Z w porównaniu z historią naturalną były podobne we wszystkich grupach. U 38 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez ponad 2 lata, wzrost masy ciała w stosunku do wieku od wartości początkowej do ostatniej wizyty w porównaniu z historią naturalną pacjentów z niedoborem MCT8 nieleczonych wcześniej był bardziej wyraźny [SD=0,86 (95% CI: $0,31$ - $1,40$); $p = 0,0039$].

Średnia wysokość ciała w stosunku do wieku wzrosła od wartości początkowej do ostatniej wizyty średnio o 15 cm, chociaż wynik wysokości ciała w stosunku do wieku nie różnił się istotnie między wartością początkową a ostatnią wizytą [średnia różnica SD= $-0,09$ (95% CI: $-0,5$; $0,32$); $p = 0,6705$]. Średni wynik Z wysokości ciała w stosunku do wieku na początku badania wynosił 0,44 SD poniżej linii odniesienia historii naturalnej, a podczas ostatniej wizyty 0,14 SD powyżej linii odniesienia historii naturalnej, co odpowiada średniemu wzrostowi o 0,58 SD [(95% CI: $0,12$; $1,05$); $p = 0,0139$]. W porównaniu z historią naturalną pacjentów z niedoborem MCT8, którzy nie byli wcześniej leczeni, wysokość ciała w stosunku do wieku uległa poprawie ($> 0,25$ SD wzrostu w porównaniu z historią naturalną) u 27 (63%) z 43 pacjentów po leczeniu i pozostała stabilna [zmiana $-0,25$ - $0,25$ SD w porównaniu z historią naturalną] u 7 (16%) z 43 pacjentów. Po stratyfikacji według czasu trwania leczenia zmiany w wartości Z wysokości ciała w stosunku do wieku i wartości Z wysokości ciała w stosunku do wieku w porównaniu z historią naturalną były podobne we wszystkich grupach. U 38 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez ponad 2 lata, wzrost wskaźnika Z wzrostu do wieku od wartości początkowej do ostatniej wizyty w porównaniu z historią naturalną pacjentów z niedoborem MCT8, którzy nie byli wcześniej leczeni, był bardziej

wyraźny [średni wzrost 0,89 SD (95% CI: 0,23; 1,55); p = 0,0178]. Wskaźniki Z masy ciała do wzrostu wykazały rosnącą tendencję podczas ostatniej wizyty w porównaniu z wizytą początkową, co sugeruje, że poprawa masy ciała nie jest spowodowana wyłącznie wzrostem liniowym. Ponadto wpływ stosowania leku Triac na rozwój wzrostu do wieku u pacjentów w wieku od 8 do 18 lat nie różnił się u pacjentów przedpokwitaniowych w porównaniu z pacjentami w okresie dojrzewania. Większość pacjentów w wieku od 8 do 18 lat wykazuje stabilizację lub wzrost wskaźnika wzrostu do wieku Z po leczeniu, przy czym podgrupa pacjentów osiąga (prawie) normalny wskaźnik wzrostu do wieku Z po leczeniu. Wskaźniki Z z natury odpowiadają za skoki wzrostu w zdrowej populacji, może to oznaczać, że leczenie Triac umożliwia stosunkowo normalny wzrost w okresie dojrzewania u większości pacjentów. Dostępne stadium Tannera podczas ostatniej wizyty pacjentów w wieku od 8 do 18 lat w trakcie leczenia wykazało opóźnione dojrzewanie płciowe u 5 (29%) z 17 pacjentów, podobnie jak u nieleczonych pacjentów z niedoborem MCT8. Nie zgłoszono żadnego wpływu leczenia Triac na dojrzewanie płciowe u powyższych pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zmiany od wizyty początkowej do ostatniej wizyty w drugorzędowych punktach końcowych [van Geest 2022]

Drugorzędowy punkt końcowy		Średnia początkowa (SD)	Średnia z ostatniej wizyty (SD)	Średnia zmiana (95% CI)	p-wartość
Parametry antropometryczne i tętno	Masa ciała (kg, n=58)	17,8 (12,1)	23,6 (14,5)	5,4 (4,2; 7,2)	-
	Wskaźnik Z dla masy ciała w stosunku do wieku (n=58)	-2,81 (1,94)	-2,64 (1,81)	0,17 (-0,18; 0,53)	0,3263
	Δ Masa ciała w stosunku do wieku - przewidywany wynik Z masy ciała w stosunku do wieku (n=55)	0,07 (1,83)	0,79 (1,92)	0,72 (0,36; 1,09)	0,0002
	Wzrost (cm, n=44)	101 (21)	116 (23)	15 (12; 19)	-
	Δ Wzrost w stosunku do wieku - przewidywany wynik Z wzrostu w stosunku do wieku (n=43)	-0,44 (1,38)	0,14 (1,41)	0,58 (0,12; 1,05)	0,0139
	Wynik Z wagi w stosunku do wzrostu (n=44)	-0,02 (2,49)	-1,50 (2,44)	0,52 (-0,35; 1,39)	0,2358
	Tętno (bpm, n=48)	113 (21)	97 (20)	-17 (-24; -10)	< 0,001
	Wynik Z częstości akcji serca w zależności od wieku (n=48)	1,59 (0,89)	0,96 (1,01)	-0,64 (-0,98; -0,29)	0,0005
Badania czynności tarczycy	TSH (mU/L, n=62)*	3,32 (2,30)	0,95 (0,73)	-2,38 (-2,98; -1,77)	< 0,001
	Wolna T4 (pmol/L, n=64)	9,5 (2,3)	3,4 (1,6)	-6,1 (-6,7; -5,4)	< 0,0001
	T4 (nmol/L, n=63)	54,2 (11,8)	18,1 (9,8)	-36,1 (-39,5; -32,7)	< 0,0001
Globulina wiążąca hormony płciowe (nmol/L, n=48)		245 (99)	209 (92)	-36 (-57; -16)	0,0008
Kreatynina (μmol/L, n=47)		32 (11)	39 (13)	7 (6; 9)	< 0,0001
Kinaza keratynowa (U/L, n=47)*		110 (87)	128 (80)	18 (-8; 45)	0,2166

Wszystkie wyniki oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali leczenie Triac dłużej niż średni czas do uzyskania optymalnej dawki (5,0 miesiący; n=64). Dane są średnimi. Wartości Z masy ciała w stosunku do wieku obliczono przy użyciu kalkulatora wzrostu TNO, a wartości Z częstości akcji serca w stosunku do wieku obliczono przy użyciu kalkulatora Boston Z-score.

* Steżenia TSH i kinazy kreatynowej przekształcono logarytmicznie, aby zapewnić normalny rozkład przed wykonaniem sparowanych testów t (średnie nieprzekształcone [SD] i średnie zmiany [95% CI] przedstawiono w celu ułatwienia interpretacji).

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem Triac podczas obserwacji. Przejściowe objawy zwiększonej tyreotoksykozy (zwiększona drażliwość i lęk, zmniejszona senność, wzrost ciśnienia krwi i tachykardia) odnotowano u małej podgrupy pacjentów (5 z 67 pacjentów). Nie odnotowano żadnych hospitalizacji związanych ze stosowaniem Triac. Podczas całego okresu leczenia zmarło 3 pacjentów: 13-letni pacjent zmarł z powodu nagłej śmierci, 71-letni pacjent zmarł po aspiracji, a 14-letni pacjent zmarł z nieznaną przyczyną. Jest to zgodne z powszechnie obserwowanymi przyczynami zgonu w niedoborze MCT8,

przy czym przyczyna zgonu często pozostaje nieznana. W żadnym z przypadków nie wykonano sekcji zwłok. W chwili zgonu wszyscy pacjenci przyjmowali stabilną dawkę Triac przez odpowiednio > 1,5 roku, > 4 lata i > 2,5 roku.

Wnioski autorów badania

Powyższe retrospektywne badanie kohortowe w warunkach rzeczywistych przedstawia długotrwały korzystny wpływ leku Triac na fenotyp obwodowy pacjentów z niedoborem MCT8 we wszystkich kategoriach wiekowych i podkreśla potencjał badanej interwencji w leczeniu niedoboru MCT8

7.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Emcitate

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Na początku leczenia można zaobserwować przejściowe objawy stanu hipermetabolicznego spowodowanego nadczynnością tarczycy (tachykardia, nerwowość, bezsenność, hipertermia, pocenie się, szybka utrata masy ciała, biegunka). Leczenie można tymczasowo zawiesić na 24 do 48 godzin, a następnie wznowić w mniejszej dawce.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Tiratricol zakłóca oznaczanie T3, co należy wziąć pod uwagę przy interpretacji wyników rutynowego dawkowania. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania, zwiększania dawki i dostosowywania dawki leku Emcitate. Przy ustalaniu lub zmianie dawki leku Emcitate należy przestrzegać specjalnych wytycznych dotyczących interpretacji testu T3.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą.

Brak dostępnych informacji na temat leczenia tiratricolem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby.

Tabletki zawierają laktozę. Nie zaleca się ich stosowania u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Główne interakcje

Inne analogi T3 i LT4

Przyjmowanie tiratricolu razem z innymi lekami tyromimetycznymi może zwiększać ryzyko wystąpienia objawów tyreotoksycznych.

Drobne interakcje

Leki zubojujące sok żołądkowy, węgiel drzewny, wapń, żywice kationowe (np. cholestyramina), żelazo, sukralfat i miejscowo stosowane leki żołądkowo-jelitowe mogą zakłócać wchłanianie tiratricolu z przewodu pokarmowego. Aby uzyskać pożądane efekty, może być konieczne dostosowanie dawki tiratricolu. Środki te należy stosować jakiś czas przed lub po podaniu hormonów tarczycy (jeśli to możliwe, dłużej niż 2 godziny). W przypadku cholestyraminy tiratricol należy przyjmować 1 godzinę przed lub 4 godziny po dawce żywicy. Należy dostosować moment przyjmowania tiratricolu w zależności od dawki leku zubojującego.

Węglan sewelameru

Zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy z ryzykiem zmniejszonej skuteczności. Zażywaj sewelamer jakiś czas przed lub po podaniu hormonów tarczycy (jeśli to możliwe, dłużej niż 2 godziny).

Doustne antykoagulanty

Zwiększone działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i ryzyko krwawień (zwiększony metabolizm czynników kompleksu trombiny).

Leki przeciwdrgawkowe indukujące enzymy

Monitorowanie stężeń T3 i T4 w surowicy oraz w razie potrzeby dostosowanie dawki hormonów tarczycy w trakcie leczenia inductorem i po jego zakończeniu.

Orlistat

Ryzyko zaburzenia równowagi w terapii zastępczej tarczycy w przypadku leczenia orlistatem.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Niedobór MCT8 jest chorobą sprzężoną z chromosomem X, która dotyka głównie mężczyzn.

Ciąża

Brak danych lub istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania tiratricolu u kobiet w ciąży. Wiadomo, że tiratricol przenika przez łożysko w większym stopniu niż T3 i T4. Ze względów ostrożności najlepiej unikać stosowania leku Emcitate w czasie ciąży. W przypadku narażenia podczas ciąży pożądane jest monitorowanie płodu i noworodka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiratricol przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią lub przerwać/wstrzymać leczenie produktem Emcitate, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie oceniano wpływu tiratricolu na płodność. Brak dostępnych danych.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu tiratricolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu zabezpieczeń

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lekiem Emcitate są zwiększone pocenie się (7%) i drażliwość (4%). Reakcje te zwykle występują na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Zwykle ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane.

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych tiratricolu u 46 pacjentów z niedoborem MCT8, z których 40 ukończyło zaplanowane 12 miesięcy leczenia. Po dostosowaniu dawki wynosiły one od 175 do 2 100 mikrogramów. Pacjenci byli w wieku od 10 miesięcy do 66 lat.

Tabela 15. Działania niepożądane [ChPL Emcitate]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Przejściowa drażliwość	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Przejściowe wzmożone pocenie się	Często

Publikacje dotyczące historycznego stosowania tiratricolu w różnych wskazaniach w podobnych dawkach opisują działania niepożądane jako zasadniczo zależne od dawki i identyfikują następujące możliwe skutki: biegunka, kołatanie serca, drżenie, bezsenność, nerwowość, utrata masy ciała, ból głowy, nadciśnienie, ciśnienie krwi, uderzenia gorąca lub nietolerancja ciepła. Brak dostępnych danych o częstotliwości. Publikacje te ogólnie wskazują na prawdopodobne złagodzenie skutków ubocznych po zmniejszeniu dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Początek zwiększonej potliwości i drażliwości zbiegł się z rozpoczęciem leczenia lub modyfikacją dawki. We wszystkich przypadkach skutki były łagodne i samoistne ustąpienie zaobserwowano w ciągu kilku dni.

Populacja pediatryczna

Badaną populację stanowiły prawie wyłącznie dzieci i młodzież (n = 46; mediana wieku 7,1 lat, zakres od 0,8 do 66 lat; n = 41 wiek < 18 lat). Oczekuje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych będą takie same u dorosłych i dzieci w każdym wieku.

Inne specjalne populacje

Nie ma dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w przypadku specjalnych grup pacjentów.

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy hipermetabolizmu. Zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia powoduje ustąpienie tych objawów.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ na podstawie danych zawartych w Zintegrowanym Systemie Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi (ZSPOPL) szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki za opakowanie 60 tabletek produktu leczniczego Emcitate wynosi: 7 655,57 PLN.

W zleceniu wyszczególniono także, iż w okresie od 1 stycznia 2023 r. do 30 czerwca 2024 r. we wskazaniu AHDS wydano 21 zgód na refundację 244 opakowań produktu leczniczego Emcitate 350 mcg tabl. dla 6 pacjentów.

Na podstawie powyższych danych można oszacować, że we wskazanym okresie koszt finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Emcitate wyniósł 1,87 mln PLN (tj. ok. 1,25 mln PLN w skali roku).

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W ramach analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców podjęto próbę oszacowania kosztów objęcia finansowaniem produktu leczniczego Emcitate u pacjentów z AHDS w ramach importu docelowego. Szacunki wykonano z perspektywy NFZ.

Liczebność populacji

Według opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Magdaleny Stasiak, liczebność populacji pacjentów pediatrycznych z AHDS w Polsce wynosi 10 osób, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi jeden. U 100% oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego.

Szacunki wykonano uwzględniając, iż wszyscy pacjenci otrzymają w ciągu roku pełną terapię (nie wzięto pod uwagę stopniowego rozpoczynania leczenia przez pacjentów). W pierwszym roku leczonych będzie 10 pacjentów, a w drugim roku leczonych będzie 11 pacjentów.

Koszty terapii

Cenę produktu leczniczego Emcitate przyjęto na podstawie ceny przekazanej wraz ze Zleceniem MZ, dodając do wskazanej ceny netto sprzedaży leku do apteki wartość marży detalicznej. Nie uwzględniono opłaty ryczałtowej pacjenta ze względu na jej niską wartość (nieznaczny wpływ na wyniki).

Dawkowanie określono na podstawie danych ze Zlecenia MZ, przyjmując, iż jest to średnia dawka podtrzymująca – 1 564,10 mcg/dobę (wartość ta jest zgodna z dawką podtrzymującą wskazaną w ChPL Emcitate). Dodatkowo przedstawiono roczny koszt terapii uwzględniający średnią masę ciała pacjentów (średnia z początkowej i końcowej masy ciała pacjentów - 23,15 kg) oraz stabilną dawkę leku przyjmowaną w badaniu (37,0 mcg kg/m.c.) przedstawioną w pracy Groeneweg 2019.

Nie uwzględniono możliwości przerwania terapii, kosztów kwalifikacji do leczenia oraz jego monitorowania.

Wyniki

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Parametr	Wartość
Obecny koszt Emcitate na 1 pacjenta na rok	212,9 tys. PLN
Koszt Emcitate na rok na 1 pacjenta uwzględniając dane z Groeneweg 2019 [PLN]	116,6 tys. PLN
Koszt objęcia wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczeniem za pomocą preparatu Emcitate - I rok, 10 pełnych terapii [mln PLN]	2,13 mln PLN
Koszt objęcia wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczeniem za pomocą preparatu Emcitate - II rok, 11 pełnych terapii [mln PLN]	2,34 mln PLN

Roczny koszt stosowania preparatu u jednego pacjenta oszacowano na 212,9 tys. PLN. Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej to ok. 2,13 mln PLN dla pierwszego roku (10 pełnych terapii) oraz 2,34 mln PLN dla drugiego roku refundacji (11 pełnych terapii).

Dyskusja i ograniczenia

Należy mieć na uwadze, iż szacunki oparto na opinii 1 eksperta klinicznego. Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do leczenia oraz jego monitorowania oraz wzrostu masy ciała pacjentów. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie średnie czasu trwania terapii za pomocą leku Emcitate i tym samym określenie czasu ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów). Nie wiadomo także, jaka jest liczba dorosłych pacjentów (ekspert wskazuje na ich brak) w Polsce – dawki stosowane przez takich pacjentów byłyby wyższe niż u pacjentów pediatrycznych). Założono także, iż pacjenci nie przerywają terapii, co rzutuje na przeszacowanie kosztów terapii.

Warto zaznaczyć, iż w publikacji Groeneweg 2019 wskazano na docelową dawkę podtrzymującą na poziomie 37,0 mcg/kg/m.c., co przy średniej masie ciała określonej na 23,15 kg, wskazuje na dzienną dawkę podtrzymującą równą 856,6 mcg/dobę. Natomiast na podstawie danych ze Zlecenia MZ można określić, iż w Polsce wartość ta jest wyższa - 1 564,1 mcg/dobę (wartość ta jest zgodna z dawką podtrzymującą wskazaną w ChPL Emcitate).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 27.09.2024 r., znak PLD.45340.2039.2024.1.AB (data wpłynięcia do AOTMiT: 30.09.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Emcitate (tiratricol) tabletki 350 µg, we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudleya.

Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.). Cena produktu leczniczego Emcitate 350 micrograms tablets wynosi 7 655,57 PLN za opakowanie po 60 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki (dane dotyczące ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z 16 maja 2024 r.).

Od 1 stycznia 2023 r. do 30 czerwca 2024 r., w wyżej wymienionym wskazaniu, wydano 21 zgód na refundację 244 opakowań produktu leczniczego Emcitate 350 micrograms tablets dla 6 pacjentów.

Problem zdrowotny

Zespoły zmniejszonej wrażliwości na hormony tarczycy to dziedziczne zespoły wynikające z oporności receptorowej, defektu transportera błonowego bądź też defektu metabolizmu hormonów tarczycy. W przypadku defektu transportu przyczynę stanowi mutacja transportera błonowego MCT8 (ang. thyroid hormone cell membrane transporter defect – THCMTD).

Częstość występowania zespołu Allana-Herndona-Dudleya nie jest znana, jednak identyfikacja ponad 160 osób dotkniętych tą chorobą w ciągu około 15 lat sugeruje, że zespół ten występuje częściej, niż wcześniej sądzono.

Mutacje genu transportera MCT8 prowadzą do rozwoju zespołu Allana, Herndona i Dudley (AHDS), który objawia się ciężkimi zaburzeniami neurorozwojowymi; zespół po urodzeniu manifestuje się początkowo niskim napięciem mięśniowym i trudnościami w karmieniu, z czasem dochodzi do porażenia czterokończynowego. W większości przypadków u chorych w ogóle nie rozwija się zdolność mowy, przyjmowania pozycji siedzącej czy stojącej. Częste są napady padaczkowe. Zgon następuje zwykle w dzieciństwie i spowodowany jest najczęściej nawracającymi zakażeniami bądź zachłystowym zapaleniem płuc. Niedobór MCT8 jest dziedziczony w sposób sprzężony z chromosomem X. Chorują chłopcy.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jedno wytyczne: europejskie (ETA 2024). W dokumencie zaleca się stosowanie TRIAC/tiratricol (Rekomendacja silna) lub DITPA (analogi T3 kwasu diiodotyropionowego) (Rekomendacja słaba) w leczeniu pacjentów z AHDS. W przypadku gdy, analogi hormonu tarczycy są niedostępne, sugeruje się rozważenie połączenia lewotyroksyny i leczenia propylotiouracylem (PTU) (Rekomendacja silna).

Alternatywne technologie medyczne

Wg opinii eksperta klinicznego brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z AHDS, wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania również DITPA (analogi T3 kwasu diiodotyropionowego) w leczeniu pacjentów z AHDS. DITPA nie jest zarejestrowany⁷ oraz nie jest finansowany w Polsce (zgodnie z Obwieszczeniem MZ). Biorąc powyższe od uwagę za komparator należy uznać najlepszą terapię podtrzymującą (brak jest alternatywnego aktywnego leczenia).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono publikacje:

- **Groeneweg 2019**, gdzie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tiratricolu u dzieci i dorosłych z niedoborem MCT8: międzynarodowe, jednoramienne, otwarte badanie fazy 2;
- **van Geest 2022**, w którym przedstawiono dane dot. długoterminowej skuteczności tiratricolu u dzieci i dorosłych z niedoborem MCT8: retrospektywne badanie kohortowe w warunkach rzeczywistych.

Groeneweg 2019

46 pacjentów włączono i przydzielono do otrzymywania badanej interwencji. 40 (87%) pacjentów ukończyło 12-miesięczny okres interwencji i w związku z tym zostało włączonych do analiz drugorzędnych i eksploracyjnych punktów końcowych.

⁷ <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 11.12.2024 r.]

U 45 pacjentów ocenianych pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego, stężenia T3 w surowicy znacząco spadły do 12. miesiąca [mediana 13,1 miesiąca (IQR=12,4–13,9)], ze średnim spadkiem o 3,15 nmol/l [(95% CI: 2,68; 3,62); $p < 0,0001$], co odpowiada 61% (56–66) od wartości początkowej. Zidentyfikowano również znaczące zmniejszenie stężeń wolnej T4 w surowicy [średni spadek o 6,1 pmol/l, (5,4; 6,8); $p < 0,0001$] i stężeń TSH w surowicy [średni spadek o 1,89 mU/l, (1,39; 2,39); $p < 0,0001$]. Ponadto całkowite stężenie T4 w surowicy zmniejszyło się o 31,6 nmol/l [(28,0; 35,2); $p < 0,0001$], a odwrotnej T3 o 0,08 nmol/l [(0,05; 0,10); $p < 0,0001$].

Drugorzędowe punkty końcowe oceniono u 40 pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczne leczenie. Zidentyfikowano istotny wzrost wskaźnika Z masy ciała w stosunku do wieku w 12. miesiącu [SD=0,27 (95% CI: 0,03; 0,50); $p=0,0253$], co odpowiada średniemu wzrostowi masy ciała o 2,7 kg [(1,9; 3,5); $p < 0,0001$]. Natomiast u pacjentów nieleczonych wykazano, że wskaźnik Z masy ciała w stosunku do wieku stopniowo zmniejsza się z czasem. Między wartością wyjściową a 12. miesiącem tętno spoczynkowe (mierzone elektrokardiografią) zmniejszyło się o 9 uderzeń na minutę [95% CI: (2; 16); $p=0,010$], a średnie tętno (mierzone 24-godzinnym monitorowaniem serca) zmniejszyło się o 5 uderzeń na minutę [(1; 9); $p=0,012$]. Średnie skurczowe ciśnienie krwi zmniejszyło się w ciągu 12-miesięcznego badania z 78. percentyla do 61. percentyla, co odpowiada zmianie o 18 punktów percentylowych [(95% CI: 6; 29); $p=0,0037$]. Odsetek pacjentów z nadciśnieniem skurczowym zmniejszył się z 34% ($n=12/35$) na początku badania do 9% ($n=3/32$ w 12. miesiącu). Stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe w surowicy zmniejszyły się o 35 nmol/l [(15; 55); $p=0,0013$]. Jednakże średnie stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy nie uległo znaczącej zmianie pomiędzy wartością wyjściową a 12. miesiącem [różnica równa 0,2 (95% CI: 0,0; 0,3); $p=0,056$]. Stężenia kinazy kreatynowej w surowicy wzrosły o 53 U/l [(27; 78); $p < 0,0001$] do 12. miesiąca.

Największy wzrost funkcji motoryki dużej wystąpił u pacjentów, u których leczenie Triac rozpoczęto przed ukończeniem 4 roku życia. Na początku badania żaden z 24 pacjentów z całkowicie inaktywującą mutacją MCT8 i dostępnymi danymi nie uzyskał wyniku większego niż 20% w skali pomiaru funkcji motoryki dużej (*ang. Gross Motor Function Measure 88*) co mniej więcej odzwierciedlałoby zdolność do samodzielnego siedzenia i uzyskania pełnej kontroli głowy w różnych pozycjach postawy. Spośród 7 pacjentów z całkowicie inaktywującą mutacją, którzy rozpoczęli leczenie Triac przed ukończeniem 4 roku życia, 2 osiągnęło powyższy etap rozwoju do 12. miesiąca leczenia.

Wszystkich 46 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Triac uwzględniono w analizach bezpieczeństwa leku. 43 (93%) pacjentów miało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Wszystkie 7 zdarzeń niepożądanych, co do których podejrzewano, że są związane z leczeniem Triac (które wystąpiły u 6 (13%) pacjentów) były łagodne: u 3 pacjentów wystąpiło przejściowe zwiększenie pocenia, a u pozostałych 3 pacjentów wystąpiła przejściowa drażliwość. Za najpoważniejsze zdarzenia niepożądane uznano okresowe infekcje leczone antybiotykami i leczeniem wspomagającym. Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane uznano za wtórne do niedoboru MCT8, a zatem niezwiązane z Triac.

van Geest 2022

W okresie od 15.10.2014 r. do 01.01.2020 r. 67 pacjentów (z 62 różnych rodzin, z 46 różnymi mutacjami MCT8) było leczonych Triac i zakwalifikowało się do włączenia do badania. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,2 roku (zakres 0,2–6,2 roku). 12 (18%) z 67 pacjentów leczono przez okres dłuższy niż 5 lat, a 26 (39%) z 67 pacjentów leczono przez okres od 2 do 5 lat.

U 67 pacjentów ocenianych pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego średnie stężenie T3 w surowicy zmniejszyło się z 4,58 (SD=1,11) do 1,66 (SD=0,69) nmol/l [MD=2,92 nmol/l; (95% CI: 2,61; 3,23 nmol/l); $p < 0,0001$]. 60 (90%) z 67 pacjentów osiągnęło stężenia T3 poniżej 2,5 nmol/l górnej granicy zakresu docelowego. Po stratyfikacji według czasu trwania leczenia, podobną redukcję stężeń T3 zaobserwowano we wszystkich grupach. U pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż 2 lata stężenia T3 w surowicy po roku leczenia i podczas ostatniej wizyty nie różniły się istotnie, ale były istotnie niższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi, co wskazuje na utrzymujący się efekt leczenia.

U 63 pacjentów analizowanych pod kątem drugorzędnych punktów końcowych średni wynik Z masy ciała w stosunku do wieku wzrósł, ale nie był istotny statystycznie, z -2,81 SD (SD=1,94) na początku badania do -2,64 SD (SD=1,81) podczas ostatniej wizyty [MD=0,17 SD (95% CI: -0,18; 0,53); $p = 0,3263$], co stanowi średni wzrost o 5,7 kg. Średnia wysokość ciała w stosunku do wieku wzrosła od wartości początkowej do ostatniej wizyty średnio o 15 cm, chociaż wynik wysokości ciała w stosunku do wieku nie różnił się istotnie między wartością początkową a ostatnią wizytą [średnia różnica SD=-0,09 (95% CI: -0,5; 0,32); $p = 0,6705$].

Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem Triac podczas obserwacji. Przejściowe objawy zwiększonej tyreotoksykozy (zwiększona drażliwość i lęk, zmniejszona senność, wzrost ciśnienia krwi i tachykardia) odnotowano u małej podgrupy pacjentów (5 z 67 pacjentów). Nie odnotowano żadnych hospitalizacji związanych ze stosowaniem Triac. Podczas całego okresu leczenia zmarło 3 pacjentów:

13-letni pacjent zmarł z powodu nagłej śmierci, 71-letni pacjent zmarł po aspiracji, a 14-letni pacjent zmarł z nieznaną przyczyną. Jest to zgodne z powszechnie obserwowanymi przyczynami zgonu w niedoborze MCT8, przy czym przyczyna zgonu często pozostaje nieznaną. W żadnym z przypadków nie wykonano sekcji zwłok. W chwili zgonu wszyscy pacjenci przyjmowali stabilną dawkę Triac przez odpowiednio > 1,5 roku, > 4 lata i > 2,5 roku.

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa na podstawie ChPL Emcitate:

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lekiem Emcitate są zwiększone pocenie się (7%) i drażliwość (4%). Reakcje te zwykle występują na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Zwykle ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dokumentów agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Roczny koszt stosowania preparatu u jednego pacjenta oszacowano na 212,9 tys. PLN. Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej to ok. 2,13 mln PLN dla pierwszego roku (10 pełnych terapii) oraz 2,34 mln PLN dla drugiego roku refundacji (11 pełnych terapii).

Należy mieć na uwadze, iż szacunki oparto na opinii 1 eksperta klinicznego. Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do leczenia oraz jego monitorowania oraz wzrostu masy ciała pacjentów. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie średnie czasu trwania terapii za pomocą leku Emcitate i tym samym określenie czasu ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów). Nie wiadomo także, jaka jest liczba dorosłych pacjentów (ekspert wskazuje na ich brak) w Polsce – dawki stosowane przez takich pacjentów byłyby wyższe niż u pacjentów pediatrycznych). Założono także, iż pacjenci nie przerywają terapii, co rzutuje na przeszacowanie kosztów terapii.

Warto zaznaczyć, iż w publikacji Groeneweg 2019 wskazano na docelową dawkę podtrzymującą na poziomie 37,0 mcg/kg/m.c., co przy średniej masie ciała określonej na 23,15 kg, wskazuje na dzienną dawkę podtrzymującą równą 856,6 mcg/dobę. Natomiast na podstawie danych ze Zlecenia MZ można określić, iż w Polsce wartość ta jest wyższa - 1 564,1 mcg/dobę (wartość ta jest zgodna z dawką podtrzymującą wskazaną w ChPL Emcitate).

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Groeneweg 2019** Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, Dica A, Paone L, Rozenkova K, Malikova J, van der Walt A, de Coo IFM, McGowan A, Lyons G, Aarsen FK, Barca D, van Beynum IM, van der Knoop MM, Jansen J, Manshande M, Lunsing RJ, Nowak S, den Uil CA, Zillikens MC, Visser FE, Vrijmoeth P, de Wit MCY, Wolf NI, Zandstra A, Ambegaonkar G, Singh Y, de Rijke YB, Medici M, Bertini ES, Depoorter S, Lebl J, Cappa M, De Meirleir L, Krude H, Craiu D, Zibordi F, Oliver Petit I, Polak M, Chatterjee K, Visser TJ, Visser WE. 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 Sep;7(9):695-706. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30155-X.
- van Geest 2022** van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, Bacos I, Barca D, van den Berg SAA, Bertini E, Brunner D, Brunetti-Pierrri N, Cappa M, Cappuccio G, Chatterjee K, Chesover AD, Christian P, Coutant R, Craiu D, Crock P, Dewey C, Dica A, Dimitri P, Dubey R, Enderli A, Fairchild J, Gallichan J, Garibaldi LR, George B, Hackenberg A, Heinrich B, Huynh T, Kłosowska A, Lawson-Yuen A, Linder-Lucht M, Lyons G, Monti Lora F, Moran C, Müller KE, Paone L, Paul PG, Polak M, Porta F, Reinauer C, de Rijke YB, Seckold R, Menevşe TS, Simm P, Simon A, Spada M, Stoupa A, Szeifert L, Tonduti D, van Toor H, Turan S, Vanderniet J, de Waart M, van der Wal R, van der Walt A, van Wermeskerken AM, Wierzba J, Zibordi F, Zung A, Peeters RP, Visser WE. 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 Feb 17;107(3):e1136-e1147. doi: 10.1210/clinem/dgab750.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ETA 2024** Persani L, Rodien P, Moran C, Edward Visser W, Groeneweg S, Peeters R, Refetoff S, Gurnell M, Beck-Peccoz P, Chatterjee K. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. *Eur Thyroid J.* 2024 Aug 3;13(4):e240125.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11301568/pdf/ETJ-24-0125.pdf> [dostęp: 11.12.2024 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Emcitate (Francja)** Charakterystyka Produktu Leczniczego Emcitate. Francja. Note d'information destinée au prescripteur : Déficit en MCT8. Version en date du 31/05/2023. <https://ansm.sante.fr/tableau-access-derogatoire/emcitate#> [dostęp: 06.12.2024 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
- Sarret 2020** Sarret C, Oliver Petit I, Tonduti D. Allan-Herndon-Dudley Syndrome. 2010 Mar 9 [updated 2020 Jan 16]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26373/> [dostęp: 06.12.2024 r.]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"3,3',5-triiodothyroacetic acid" [Supplementary Concept]	239
2	"3,3',5-triiodothyroacetic acid" [All Fields]	264
3	"3,5,3'-triiodothyroacetic acid" [All Fields]	96
4	Triac [All Fields]	396
5	"Triac" [All Fields]	264
6	"tiratricol" [All Fields]	21
7	"3,5-diiodo-3'-isopropylthyroacetic acid" [All Fields]	1
8	"3,3',5-triiodothyroacetic acid, sodium salt" [All Fields]	264
9	"Triacana" [All Fields]	0
10	"Téatrois" [All Fields]	0
11	"Emcitate" [All Fields]	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	424
13	"Allan-Herndon-Dudley syndrome" [Supplementary Concept]	108
14	Allan-Herndon-Dudley syndrome [All Fields]	196
15	"Allan-Herndon-Dudley syndrome" [All Fields]	196
16	allan herndon dudley [All Fields]	198
17	allan herndon [All Fields]	208
18	"Allan-Herndon syndrome" [All Fields]	4
19	"Monocarboxylate transporter-8 deficiency" [All Fields]	16
20	"X-linked mental retardation with hypotonia" [All Fields]	196
21	"Mental retardation and muscular atrophy" [All Fields]	196
22	"Triiodothyronine Resistance" [All Fields]	3
23	"Mental Retardation, X-Linked, With Hypotonia" [All Fields]	458
24	"Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency" [All Fields]	16
25	"T3 Resistance" [All Fields]	16
26	"Mct8 (Slc16a2)-Specific Thyroid Hormone Cell Transporter Deficiency" [All Fields]	196
27	"Monocarboxylate Transporter 8 (Mct8) Deficiency" [All Fields]	18
28	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	585
29	#12 AND #28	26

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tiratricol/	506
2	tiratricol.ab,kw,ti.	29
3	3,3',5-triiodothyroacetic acid.ab,kw,ti.	49
4	3,5,3'-triiodothyroacetic acid.ab,kw,ti.	82
5	Triac.ab,kw,ti.	303
6	3,5-diiodo-3'-isopropylthyroacetic acid.ab,kw,ti.	1
7	3,3',5-triiodothyroacetic acid, sodium salt.ab,kw,ti.	0
8	Triacana.ab,kw,ti.	1
9	Téatrois.ab,kw,ti.	0
10	Emcitate.ab,kw,ti.	0
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	622
12	exp Allan-Herndon-Dudley syndrome/	130
13	Allan-Herndon-Dudley syndrome.ab,kw,ti.	269
14	allan herndon dudley.ab,kw,ti.	244
15	allan herndon.ab,kw,ti.	252
16	Allan-Herndon syndrome.ab,kw,ti.	4
17	Monocarboxylate transporter-8 deficiency.ab,kw,ti.	24

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
18	X-linked mental retardation with hypotonia.ab,kw,ti.	0
19	Mental retardation and muscular atrophy.ab,kw,ti.	93
20	Triiodothyronine Resistance.ab,kw,ti.	3
21	Mental Retardation, X-Linked, With Hypotonia.ab,kw,ti.	0
22	Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency.ab,kw,ti.	24
23	T3 Resistance.ab,kw,ti.	21
24	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	441
25	#11 AND #24	42

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [3,3',5-triiodothyroacetic acid] explode all trees	0
2	Triac	11
3	"Triac"	11
4	"tiratricol"	7
5	"Triacana"	0
6	"Téatrois"	0
7	"Emcitate"	1
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15
9	MeSH descriptor: [Allan-Herndon-Dudley syndrome] explode all trees	0
10	Allan-Herndon-Dudley syndrome	0
11	"Allan-Herndon-Dudley syndrome"	0
12	allan herndon dudley	0
13	allan herndon	0
14	"Allan-Herndon syndrome"	0
15	"Monocarboxylate transporter-8 deficiency"	0
16	"X-linked mental retardation with hypotonia"	0
17	"Mental retardation and muscular atrophy"	0
18	"Triiodothyronine Resistance"	0
19	"Mental Retardation, X-Linked, With Hypotonia"	0
20	"Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency"	2
21	"T3 Resistance"	1
22	"Monocarboxylate Transporter 8 (Mct8) Deficiency"	1
23	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	4
24	#8 AND #23	0

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

