

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Resmetirom gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.09.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Resmetirom in Kombination mit Ernährung und Bewegung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Resmetirom

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a-d</sup>
Erwachsene mit nicht zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die optimierte Standardtherapie in beiden Therapiearmen durchgeführt wird. Die Standardtherapie sollte gemäß G-BA auch, sofern angezeigt, nicht medikamentöse Maßnahmen wie Empfehlungen zu Gewichtsreduktion und Bewegung umfassen. In der Fachinformation von Resmetirom ist die Anwendung in Kombination mit Ernährung und Bewegung ebenfalls beschrieben.</p> <p>c. In Einzelfällen kann eine chirurgische Intervention (z. B. bariatrische Operation) bei stark adipösen Personen angezeigt sein. Dies stellt keine regelhafte Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>d. Eine Therapieanpassung kann gemäß G-BA dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome / bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Das Studienprotokoll sollte Anpassungen der Basis-/ Begleitmedikation explizit ermöglichen. Sofern keine Optimierung durchgeführt wird, ist zu dokumentieren bzw. darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet sind, nicht vertragen werden bzw. ausgeschöpft sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens sind im vorliegenden Anwendungsgebiet RCTs mit einer ereignisgesteuerten Studiendauer zu längerfristigen Endpunkten wie z. B. die Progression zu einer symptomatischen Leberzirrhose oder die Vermeidung bzw. Verzögerung einer Lebertransplantation zu bevorzugen. Für die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde eine Mindeststudiendauer von 52 Wochen zugrunde gelegt. Es ist jedoch fraglich, ob in diesem Zeitraum Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll interpretiert werden können und somit eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte ermöglichen und letztlich eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom erlauben. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

### **Studienpool**

Der pU identifiziert die RCTs MAESTRO-NASH (MGL-3196-11), MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14) und Studie MGL-3196-05 zum Vergleich von Resmetirom mit Placebo. Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Studie MAESTRO-NASH heran und stellt die anderen beiden Studien supportiv dar.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine weiteren Studien mit Resmetirom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Die Relevanz der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 für die Nutzenbewertung kann basierend auf den vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilt werden. Unabhängig davon liegen aufgrund von nicht sachgerechten Auswertungen zu den im Dossier vorgelegten Teilpopulationen für beide Studien keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten zum Vergleich von Resmetirom mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Die Daten der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung des Zusatznutzens von Resmetirom nicht herangezogen.

Die Studie MGL-3196-05 ist mit einem Behandlungszeitraum von 36 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Bewertung des Zusatznutzens von Resmetirom zu kurz und wird daher zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Nachfolgend wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

**MAESTRO-NASH***Studiencharakteristika*

Die Studie MAESTRO-NASH ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Resmetirom mit Placebo. In die Studie wurden insgesamt 1050 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Resmetirom 80 mg (N = 352), Resmetirom 100 mg (N = 349) oder dem Placeboarm (N = 349) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diabetes mellitus-Typ 2-Status (ja vs. nein) und Biopsie-basiertem Fibrosestadium (F1 vs. F2 vs. F3).

In der Studie durchliefen die Patientinnen und Patienten ein Pre-Screening und einen mehrstufigen Screeningprozess. Die Patientinnen und Patienten wurden nach Durchlaufen des Screenings in die Studie eingeschlossen, sofern die Diagnose MASH mit Leberfibrose (Fibrosestadien F1 bis F3) durch eine aktuelle Leberbiopsie ( $\leq 6$  Monate) bestätigt worden war und ein nicht alkoholische Fettlebererkrankung Aktivitätsscore (NAS) von mindestens 4 vorlag, mit jeweils mindestens 1 Punkt in jeder der NAS-Komponenten Steatose (0 bis 3 Punkte), Ballonierung (0 bis 3 Punkte) und lobuläre Entzündung (0 bis 2 Punkte).

Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobin A1c (HbA1c)  $> 9$ , einer Gewichtszunahme oder -abnahme um  $\geq 5\%$  in den 12 Wochen vor der Randomisierung, einer aktiven Schilddrüsenüberfunktion oder einer unbehandelten klinischen Schilddrüsenunterfunktion oder bariatrischen Eingriffen in der Vergangenheit.

Die in der Studie MAESTRO-NASH eingesetzten Resmetirom-Dosierungen weichen in beiden Studienarmen für einen Teil der eingeschlossenen Patientenpopulation von den Vorgaben der Fachinformation ab. Im Kontrollarm wurde ein Placebo eingesetzt. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten der 3 Studienarme bei Studienbeginn eine Lebensstilberatung mit Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt. Zudem konnte eine stabil eingestellte medikamentöse Behandlung der Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Schilddrüsenunterfunktion) in der Studie fortgeführt werden. Die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation beträgt bis zu 54 Monate.

Für die Studie MAESTRO-NASH sind 2 maßgebliche Analysezeitpunkte geplant, einer zu Woche 52 und einer zu Monat 54. Primäre Endpunkte zu Woche 52 sind die NASH-Resolution-Response und die Fibrose-Response. Der primäre Endpunkt der Analyse zu Monat 54 ist ein kombinierter Endpunkt, der die Komponenten Mortalität jeglicher Ursache, Lebertransplantation, andere bedeutsame Leber-assoziierte Ereignisse einschließlich hepatischer Dekompensation, histologische Progression zur Leberzirrhose sowie einen Anstieg des Model for End stage Liver Disease(MELD)-Scores von kleiner als 12 auf mindestens 15 umfasst. Sekundäre Endpunkte zu Woche 52 und Monat 54 wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Nebenwirkungen erhoben. Zu Woche 52 sowie Monat 54 wurde jeweils eine Leberbiopsie zur Endpunkt-Erhebung durchgeführt.

#### Anmerkungen zur Patientenpopulation

In der Studie musste die Diagnose einer MASH mit Fibrose (F1, F2 oder F3) durch eine aktuelle Leberbiopsie bestätigt werden. Dies steht im Einklang mit der Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). In dem Amendment zur S2k-Leitlinie finden sich hingegen unterschiedliche Angaben zur Notwendigkeit, bei allen Patientinnen und Patienten mit vermuteter MASH eine Leberbiopsie durchzuführen. So wird einerseits beschrieben, dass ein Biopsie-gestützter Nachweis für die Therapieentscheidung nicht notwendig ist. Andererseits wird in der Leitlinie auf die Limitationen nicht invasiver Verfahren zur Klassifizierung der relevanten Patientenpopulation hingewiesen. Insgesamt erscheinen die vom pU gewählten Einschlusskriterien ausreichend, um die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation zu identifizieren.

#### Anmerkungen zur Studiendauer

Die geplante Studiendauer der MAESTRO-NASH beträgt 54 Monate. Dieser Auswertezeitpunkt ist derzeit noch nicht erreicht. Für die Nutzenbewertung legt der pU für verschiedene Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden präspezifizierten Auswertungen zu Woche 52 vor. Die Auswertungen zu Nebenwirkungen bilden dagegen einen längeren Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren ab.

Auch wenn zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Mindeststudiendauer von 52 Wochen zugrunde gelegt wird, ist es insgesamt fraglich, ob bei einer Studiendauer von 52 Wochen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll interpretiert werden können und somit eine Abwägung der positiven und negativen Effekte ermöglichen und letztlich eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom erlauben. Um beispielsweise die Progression zu einer symptomatischen Leberzirrhose, die Vermeidung bzw. Verzögerung einer Lebertransplantation oder die Gesamtmortalität adäquat untersuchen zu können, sind längere Studien notwendig. Die vorgelegten Auswertungen zu Woche 52 sind daher gegebenenfalls für eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom zu kurz.

#### Datenschnitt

Die im Dossier vorlegten Auswertungen basieren nach Angaben des pU auf dem Datenschnitt vom 13.01.2023 (Food and Drug Administration[FDA]-120-Tage Sicherheits-Update). Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt der pU an, dass für diese per Definition der Analysepopulationen weiterhin der 31.07.2022 der aktuellste Auswertungszeitpunkt sei.

### *Bewertung der vorgelegten Daten zur MAESTRO-NASH*

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die in der Studie MAESTRO-NASH eingesetzten Maßnahmen bilden zwar die in den Leitlinien empfohlenen Lebensstilberatungen ab, waren jedoch nicht auf eine optimierte Standardtherapie der Begleiterkrankungen im Studienverlauf ausgelegt. Insbesondere die medikamentöse Behandlung von Diabetes mellitus und Dyslipidämie war in der Studie eingeschränkt. Patientinnen und Patienten konnten nur dann eingeschlossen werden, wenn ihre Begleitbehandlung vor Randomisierung bei stabiler Dosis über einen festgeschriebenen Zeitraum erfolgt ist. Zudem war gemäß Studienprotokoll innerhalb der ersten 52 Wochen eine Dosiserhöhung oder Initiierung einer Glukagonähnliches-Peptid-1(GLP-1)-Therapie, die gemäß verschiedenen Leitlinien einen zentralen Baustein der Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 mit einer begleitenden kardiovaskulären Erkrankung oder Übergewicht / Adipositas darstellt, untersagt. Es liegen keine Angaben dazu vor, ob und wenn ja, in welchem Umfang, Anpassungen einer antidiabetischen Therapie im Studienverlauf stattgefunden haben.

Des Weiteren war in der Studie der Einsatz von Statinen in Bezug auf die erlaubten Wirkstoffe und deren Höchstdosis eingeschränkt. So durfte für die einzusetzenden Statine maximal etwa die Hälfte der zugelassenen Höchstdosis der jeweiligen Wirkstoffe verabreicht werden. Der pU erläutert in Modul 4 A, dass die Dosierung von Statinen aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselwegs von Resmetirom und Statinen in der Studie MAESTRO-NASH reduziert werden musste. Die Dosierungseinschränkungen für die Statine galten auch für die Patientinnen und Patienten des Placeboarms. Die Relevanz der eingeschränkten Dosierungsmöglichkeiten ist basierend auf den vorliegenden Angaben nicht abschätzbar.

Insgesamt finden sich in Modul 4 A keine Angaben, dass gegebenenfalls noch bestehende Therapiemöglichkeiten für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet waren, nicht vertragen wurden bzw. ausgeschöpft waren. Es ist daher auf Basis der vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilbar, inwieweit in der Studie trotz der beschriebenen Einschränkungen eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet war.

#### Auswertungen zur vorgelegten Teilpopulation nicht geeignet

Der pU legt für die Nutzenbewertung Auswertungen basierend auf einer Teilpopulation der Studie MAESTRO-NASH vor. Für die Bildung der Teilpopulation betrachtet der pU aus allen 3 Studienarmen jeweils die Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Stadium F2 oder F3). Aus den beiden Resmetirom-Armen berücksichtigt der pU zudem ausschließlich die Patientinnen und Patienten, die eine ihrem Körpergewicht entsprechende zulassungskonforme Resmetirom-Dosierung erhalten haben. Für den Kontrollarm nimmt der pU keine zusätzliche Anpassung der Patientenpopulation hinsichtlich des Körpergewichts vor. Für den Vergleich von Resmetirom und Placebo zieht der pU die gewichtsabhängig angepassten Teilpopulationen der Resmetirom-Arme heran (80 mg

Resmetirom: Patientinnen und Patienten < 100 kg Körpergewicht; bzw. 100 mg Resmetirom: Patientinnen und Patienten > 100 kg Körpergewicht) und vergleicht diese jeweils separat mit dem gesamten Kontrollarm (gewichtsunabhängig; enthält sowohl Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg als auch  $\geq 100$  kg).

Der vom pU vorgelegte Vergleich der gewichtsabhängig angepassten Teilpopulationen der Resmetirom-Arme jeweils mit dem gesamten Kontrollarm ist nicht sachgerecht. Aufgrund des zwischen den Studienarmen unterschiedlich angesetzten Selektionskriteriums (Gewicht) ist nicht sichergestellt, dass die Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen aufrechterhalten bleibt, die durch die randomisierte Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu den Studienarmen erreicht wurde. Sinnvoll wäre eine Auswertung, bei der für den Kontrollarm die gleiche gewichtsadaptierte Unterteilung vorgenommen wird (< 100 kg bzw.  $\geq 100$  kg Körpergewicht) und die Effektschätzung im Vergleich zum jeweils entsprechend gewichtsangepassten Resmetirom-Arms erfolgt. Um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, ist grundsätzlich eine metaanalytische Auswertung der beiden Effektschätzungen erforderlich.

Davon unabhängig ist insgesamt eine Auswertung sinnvoller, in der die beiden Teilpopulationen der Resmetirom-Arme als eine gemeinsame Patientenpopulation zusammengefasst und gegenüber dem Placeboarm verglichen werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg und  $\geq 100$  kg im Placeboarm und im zusammengefassten Resmetirom-Arm vergleichbar sind. Entsprechende Angaben zum Körpergewicht zu Studienbeginn (< 100 kg vs.  $\geq 100$  kg) liegen im Dossier nicht vor. Unter Berücksichtigung der 1:1:1-Randomisierung in der Studie ist jedoch von einer vergleichbaren Verteilung auszugehen.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung aus den genannten Gründen nicht geeignet.

#### Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, die eine Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen erlauben. Dazu zählen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es ist anzumerken, dass nicht alle vom pU im Dossier dargestellten Endpunkte als per se patientenrelevant einzuschätzen sind und auch keine Surrogatvalidierungen vorgelegt wurden.

#### Zusammenfassung

Die Relevanz der Studie MAESTRO-NASH für die Nutzenbewertung kann basierend auf den vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilt werden. Es ist unklar, inwieweit in der Studie aufgrund der zuvor beschriebenen Einschränkungen der Behandlung von Begleiterkrankungen eine optimierte Standardtherapie gewährleistet war. Unabhängig davon sind die vorgelegten Auswertungen der vom pU für die Nutzenbewertung betrachteten

Teilpopulation nicht sachgerecht. Es liegen daher keine geeigneten Daten zum Vergleich von Resmetirom mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

### **MAESTRO-NAFLD-1**

#### *Studiencharakteristika*

Die Studie MAESTRO-NAFLD-1 besteht aus einem doppelblinden randomisierten Vergleich der 3 Studienarme Resmetirom 80 mg, Resmetirom 100 mg und Placebo sowie mehreren Open-Label-Studienarmen. Der pU stellt in Modul 4 A ausschließlich Ergebnisse der doppelblinden Studienarme dar. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht, weshalb die Open-Label-Arme für die Nutzenbewertung im Folgenden nicht weiter betrachtet werden. In den doppelblinden Vergleich der Studie wurden insgesamt 972 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Resmetirom 80 mg (N = 327), Resmetirom 100 mg (N = 325) oder dem Placeboarm (N = 320) zugeteilt.

Die Studienpopulation umfasste Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten oder einer bestätigten Diagnose einer MASLD/MASH basierend auf Befunden in der Vorgeschichte der Patientin / des Patienten. Der Nachweis von Steatose und Fibrose konnte gemäß Einschlusskriterien entweder auf nicht invasiven Verfahren (Fibroscan oder Magnetresonanz-Elastografie mit MRI-PDFF) oder auf einer Leberbiopsie (< 2 Jahre) basieren. Grundsätzlich konnten Patientinnen und Patienten mit einem Fibrorestadium F1 bis F3 eingeschlossen werden.

Die in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 eingesetzten Resmetirom-Dosierungen weichen für einen Teil der eingeschlossenen Patientenpopulation von den Vorgaben der Fachinformation ab. Im Kontrollarm wurde ein Placebo eingesetzt. Die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug bis zu 52 Wochen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten mit Studienbeginn und im Studienverlauf eine Lebensstilberatung mit Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung durch die Prüferin / den Prüfer. Zudem konnte eine stabil eingestellte medikamentöse Behandlung der Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Schilddrüsenunterfunktion) in der Studie fortgeführt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen innerhalb des Behandlungszeitraums von 52 Wochen sowie einer 30-tägigen Nachbeobachtung. Sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

#### Anmerkungen zur Patientenpopulation

In die Studie MAESTRO-NAFLD-1 konnten auch Patientinnen und Patienten, deren Diagnose allein auf nicht invasiven Verfahren beruhte, eingeschlossen werden.

Es finden sich unterschiedliche Angaben zur Notwendigkeit, bei allen Patientinnen und Patienten mit vermuteter MASH eine Leberbiopsie durchzuführen. So fordert die EMA für den Einschluss von Patientinnen und Patienten in klinische Studien die Durchführung einer Leberbiopsie zur Bestätigung einer bestehenden MASH. Im Amendment zur S2k-Leitlinie werden einerseits nicht invasive Verfahren als Alternative zu einer durch Biopsie bestätigten MASH mit Leberfibrose (F2 und F3) angeführt. Andererseits wird in der Leitlinie auf nicht korrekte Risikostratifizierung aufgrund unzureichend zuverlässiger nicht invasiver Verfahren hingewiesen.

#### Anmerkungen zur Studiendauer

Die Studiendauer der MAESTRO-NAFLD-1 betrug 52 Wochen. Es ist fraglich, ob in diesem Zeitraum Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll interpretiert werden können, die eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte ermöglichen und letztlich eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom erlauben (siehe Erläuterung zur Studie MAESTRO-NASH).

#### *Bewertung der supportiv vorgelegten Daten zur Studie MAESTRO-NAFLD-1*

Der pU stellt im Dossier supportiv die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie MAESTRO-NAFLD-1 dar.

In dieser Teilpopulation sollen entsprechend der Fachinformation Patientinnen und Patienten betrachtet werden, deren Fibrosestadien F2 oder F3 beträgt und die eine ihrem Körpergewicht entsprechende Resmetirom-Dosierung erhalten haben. Für die Bildung der Teilpopulation hat der pU nach seinen Angaben daher das Fibrosestadium post hoc auf Basis der VCTE, die zu Studienbeginn mittels FibroScan gemessen wurden, bestimmt. Hierfür wurden nach Angaben des pU ein Grenzwert von > 8,5 kPa auf Basis von Literaturangaben und Rückmeldungen von Experten festgelegt.

Der vom pU herangezogene Grenzwert weicht von den Empfehlungen im Amendment zur S2k-Leitlinie ab. Gemäß Leitlinie kann bei einer VCTE-gemessenen Lebersteifigkeit von 10 bis 19,9 kPa von einer signifikanten Fibrose (F2 oder F3) ausgegangen werden. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Lebersteifigkeit (VCTE) von 8 bis 10 kPa sollte die Messung nach 6 Monaten wiederholt werden. Es ist daher nicht hinreichend sicher, ob bei den von der Teilpopulation umfassten Patientinnen und Patienten die Indikation für eine Resmetirom-Therapie bestand.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die beschriebenen Einschränkungen der Behandlung von Komorbiditäten in der Studie MAESTRO-NASH gelten weitgehend auch für die Studie MAESTRO-NAFLD-1. Jedoch konnten der Studie MAESTRO-NAFLD-1 – sofern medizinisch angezeigt – nach der Randomisierung



Anpassungen an der antidiabetischen Behandlung (mit Ausnahme von GLP-1-Agonisten) vorgenommen werden. Insgesamt finden sich in Modul 4 A keine Angaben, dass gegebenenfalls noch bestehende Therapiemöglichkeiten für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet waren, nicht vertragen wurden bzw. ausgeschöpft waren. Es ist daher auf Basis der vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilbar, inwieweit in der Studie trotz der beschriebenen Einschränkungen eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet war.

#### Vom pU supportiv vorgelegte Teilpopulation

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation sind nicht geeignet. Der pU geht analog zur Studie MAESTRO-NASH vor und betrachtet gemäß den Vorgaben der Fachinformation aus dem 80 mg-Resmetirom-Arm alle Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg und aus dem 100 mg-Resmetirom-Arm alle Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq$  100 kg. Für den Kontrollarm nimmt der pU keine zusätzliche Anpassung der Patientenpopulation hinsichtlich des Körpergewichts vor. Der pU zieht der pU für den Vergleich von Resmetirom und Placebo die gewichtsabhängig angepassten Teilpopulationen der Resmetirom-Arme heran und vergleicht diese jeweils separat mit dem gesamten Kontrollarm. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

Übergreifend ist anzumerken, dass die vom pU supportiv herangezogene Teilpopulation 9 Patientinnen und Patienten im Studienarm Resmetirom 80 mg, 15 im Studienarm mit 100 mg Resmetirom und 29 im Placeboarm umfasst. Selbst bei Annahme, dass es sich nach Klärung der beschriebenen Unsicherheiten um eine relevante Studie für die vorliegende Fragestellung handelt, ist davon auszugehen, dass der Einfluss der Ergebnisse der Teilpopulation auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist.

#### Zusammenfassung

Die Relevanz der Studie MAESTRO-NAFLD-1 sowie der vom pU im Dossier dargestellten Teilpopulation für die Nutzenbewertung kann basierend auf den vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilt werden.

### **MGL-3196-05**

#### *Studiencharakteristika*

Die Studie MGL-3196-05 ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Resmetirom mit Placebo. In die Studie wurden insgesamt 125 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig dem Interventions- (N = 84) oder dem Kontrollarm (N = 41) zugeteilt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Biopsie-bestätigten MASH definiert als NAS  $\geq 4$  mit jeweils mindestens 1 Punkt in den Komponenten Steatose, Ballonierung und lobuläre Entzündung und Leberfibrose (Stadium F1 bis F3).

In der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm entgegen der Vorgaben in der Fachinformation unabhängig vom Körpergewicht 80 mg Resmetirom pro Tag. Im Kontrollarm wurde ein Placebo eingesetzt. Zusätzlich zur Studienmedikation fand in beiden Studienarmen im Rahmen der Visiten eine Ernährungs- und Lebensstilberatung statt.

Primärer Endpunkt der Studie MGL-3196-05 war die prozentuale Veränderung des Leberfettgehalts (MRI-PDFF) zu Woche 12 gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

#### *Bewertung der vom pU supportiv vorgelegten Studie MGL-3196-05*

Die direkt vergleichende Phase der Studie umfasst lediglich eine Dauer von 36 Wochen und ist daher zu kurz, um Aussagen zu positiven und negativen Effekten zu treffen. Die vorgelegten Daten zur Studie MGL-3196-05 sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Auf eine ausführliche Beschreibung der Studie wird daher verzichtet.

#### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Resmetirom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Resmetirom.

Tabelle 3: Resmetirom– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a-d</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) besteht	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die optimierte Standardtherapie in beiden Therapiearmen durchgeführt wird. Die Standardtherapie sollte gemäß G-BA auch, sofern angezeigt, nicht medikamentöse Maßnahmen wie Empfehlungen zu Gewichtsreduktion und Bewegung umfassen. In der Fachinformation von Resmetirom ist die Anwendung in Kombination mit Ernährung und Bewegung ebenfalls beschrieben.</p> <p>c. In Einzelfällen kann eine chirurgische Intervention (z. B. bariatrische Operation) bei stark adipösen Personen angezeigt sein. Dies stellt keine regelhafte Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>d. Eine Therapieanpassung kann gemäß G-BA dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome / bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Das Studienprotokoll sollte Anpassungen der Basis-/ Begleitmedikation explizit ermöglichen. Sofern keine Optimierung durchgeführt wird, ist zu dokumentieren bzw. darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet sind, nicht vertragen werden bzw. ausgeschöpft sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.