

Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis)

Addendum zum Projekt A25-117
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-08

Version: 1.0

Stand: 13.02.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2193

DOI: 10.60584/A26-08

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis) – Addendum zum Projekt A25-117

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.01.2026

Interne Projektnummer

A26-08

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-08>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis); Addendum zum Projekt A25-117 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-08>.

Schlagwörter

Resmetirom, Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis, Nutzenbewertung

Keywords

Resmetirom, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis, Benefit Assessment

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fehlende Eignung des vorliegenden Auswertungszeitpunkts	3
2.2 Vom pU vorgelegte Evidenz – MAESTRO-NASH	5
2.2.1 Studiencharakteristika.....	5
2.2.2 Vorgelegte Teilpopulation	5
2.2.3 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
2.3 Ergebnisse	15
2.3.1 Dargestellte Endpunkte.....	15
2.3.2 Verzerrungspotenzial	21
2.3.3 Ergebnisse.....	23
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	27
2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	28
2.6 Zusammenfassung.....	29
3 Literatur	30
Anhang A Charakterisierung der MASH-Kohorte des SLD-Registers	35
Anhang B Ergänzend dargestellte Ergebnisse.....	36
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie.....	6
Tabelle 2: Therapie der Komorbiditäten zu Baseline – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie	8
Tabelle 3: Therapieanpassungen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Baseline – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie	10
Tabelle 4: Therapieanpassungen bei Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie zu Baseline – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie	13
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie.....	15
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie	17
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie....	22
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie.....	24
Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie	28
Tabelle 10: Resmetirom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	29
Tabelle 11: Charakterisierung der Population – MASH-Kohorte des SLD-Registers.....	35
Tabelle 12: Behandlung der Komorbiditäten – MASH-Kohorte des SLD-Registers	35
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie.....	36
Tabelle 14: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie.....	38
Tabelle 15: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie	40
Tabelle 16: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie	43
Tabelle 17: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie.....	43
Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie.....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1 (Glukagonähnliches Peptid 1)
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MASH	Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis)
MASLD	Metabolic Dysfunction-associated steatotic Liver Disease (metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung)
MCS	psychischer Summenscore
MELD	Model for End stage Liver Disease
NAFLD	nicht alkoholische Fettlebererkrankung
NAS	Non-alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score (nicht alkoholische Fettlebererkrankung Aktivitätsscore)
NASH	alkoholische Steatohepatitis
PCS	körperlicher Summenscore
SF-36	Short Form-36
SF-LDQOL	Short Form Liver Disease Quality of Life
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Steatotische Lebererkrankung

Abkürzung	Bedeutung
SLGT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	unerwünschtes Ereignis
VCTE	Vibration-controlled transient Elastography (vibrationsgesteuerte transiente Elastografie)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.01.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-117 (Resmetirom – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme und im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor [2-4], die über die Angaben im Dossier [5] hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Auswertung der Studie MAESTRO-NASH unter Berücksichtigung der Daten aus dem vorgelegten Dossier, der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten sowie der noch nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Informationen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Im Dossier [5] zieht der pU die RCTs MAESTRO-NASH (MGL-3196-11) [6-9] für die Nutzenbewertung heran und stellt die RCTs MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14) [10] und MGL-3196-05 [11] supportiv dar.

Für die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in der Dossierbewertung A25-117 [1] eine Mindeststudiendauer von 52 Wochen zugrunde gelegt. Die vom pU supportiv dargestellte Studie MGL-3196-05 ist mit einem Beobachtungszeitraum von 36 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Bewertung des Zusatznutzens von Resmetirom daher eindeutig zu kurz. Die Relevanz der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 konnte für die Nutzenbewertung basierend auf den vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilt werden. Insbesondere war unklar, inwieweit in den Studien eine optimierte Standardtherapie der Komorbiditäten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewährleistet war. Des Weiteren wurde die Unklarheit beschrieben, dass der für Nutzenbewertung jeweils betrachtete Studienzeitraum (52 Wochen) aufgrund des langsam voranschreitendem Krankheitsverlauf gegebenenfalls zu kurz ist, um Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll erfassen zu können, die eine Abwägung der positiven und negativen Effekte ermöglichen und damit letztlich eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom grundsätzlich erlauben. Unabhängig davon waren die vorgelegten Auswertungen der vom pU für die Nutzenbewertung jeweils betrachteten Teilpopulationen nicht sachgerecht. Die Daten der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 wurden daher in der Dossierbewertung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Resmetirom herangezogen.

Insgesamt lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung keine geeigneten Daten zum Vergleich von Resmetirom mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie (eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen) vor.

Im Rahmen der Stellungnahmen und im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU weitere Daten zur Studie MAESTRO-NASH vorgelegt [2-4]. Für die im Dossier supportiv dargestellte Studie MAESTRO-NAFLD-1, welche von fraglicher Relevanz ist und nur eine geringe Patientenanzahl enthält (siehe Dossierbewertung), hat der pU keine weiteren Daten nachgereicht.

Für die im Rahmen der Stellungnahmen nachgereichten Daten zur Teilpopulation der Studie MAESTRO-NASH (siehe Abschnitt 2.2.2) wird für den vorliegenden Auswertungszeitpunkt (Woche 52) davon ausgegangen, dass sich die teils weiterhin bestehenden Unklarheiten hinsichtlich der Gabe einer optimierten Standardtherapie (siehe dazu Abschnitt 2.2.3) insgesamt nicht relevant auf die Ergebnisse auswirken. Allerdings sind die vorliegenden

Ergebnisse aufgrund des langsam fortschreitenden Krankheitsverlaufs im vorliegenden Anwendungsgebiet zum jetzigen, frühen, Auswertungszeitpunkt ohne geeignete Surrogatendpunkte nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird nachfolgend begründet. Die Studie MAESTRO-NASH wird danach in den Abschnitten 2.2 bis 2.5 auftragsgemäß beschrieben und die Ergebnisse dargestellt.

2.1 Fehlende Eignung des vorliegenden Auswertungszeitpunkts

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.

Die vorliegenden Auswertungen der noch laufenden Studie MAESTRO-NASH basieren nach Angaben des pU auf dem Datenschnitt vom 13.01.2023 (Food-and-Drug-Administration[FDA]-120-Tage-Sicherheits-Update). Dieser bildet für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3,5 Jahren ab. Der pU macht keine Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer. Bei der Betrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen (einschließlich Gesamtmortalität und Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]) ist zu beachten, dass 17 % der Patientinnen und Patienten im Resmetiromarm und 13 % im Placeboarm die Therapie vorzeitig abgebrochen haben. Es wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass sich daraus zwischen den Behandlungsarmen relevante Unterschiede in den Beobachtungsdauern für diese Endpunkte ergeben, sodass das vorgelegte Effektmaß relatives Risiko herangezogen werden kann.

Für die vom pU vorgelegten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zum jetzigen Zeitpunkt die präspezifizierten Auswertungen zu Woche 52 (Datenschnitt vom 31.07.2022) vor. Alle Patientinnen und Patienten standen, sofern sie die Studie nicht vorher abgebrochen hatten, zum Zeitpunkt des Datenschnitts (31.07.2022), mindestens 52 Wochen unter Beobachtung.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind basierend auf den im Studienprotokoll geplanten Erhebungszeitpunkten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 13.01.2023 auch Auswertungen zu späteren Erhebungszeitpunkten (mindestens zu Woche 64) möglich. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass aus entsprechenden Auswertungen ein relevanter Informationsgewinn resultieren würde.

Das zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene mit nicht zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) besteht. Grundsätzlich ist der Krankheitsverlauf langsam und ohne auffällige oder spezifische Symptome. Wie in der Dossierbewertung beschrieben wird gemäß dem Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Reflection Paper zu Anforderungen zur Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von MASH die Untersuchung langfristiger Ergebnisse daher als schwierig eingestuft [12]. Die Frage nach einer angemessenen Studiendauer im Anwendungsgebiet könne nicht eindeutig beantwortet werden, daher solle die finale Analyse ereignisgesteuert erfolgen. Für Interimsanalysen basierend auf ersatzweise herangezogenen, intermediären Endpunkten empfiehlt die EMA als Richtgröße eine Studiendauer von 2 Jahren, die jedoch in Abhängigkeit von Phase-2-Daten, Studiengröße, Patientencharakteristika und statistischer Genauigkeit angepasst werden kann. Für solche von der EMA benannten Endpunkte ist zuvor sicherzustellen, dass diese anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden [13]. In der FDA Guidance zu Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis; Developing Drugs for Treatment wird ebenfalls keine konkrete Mindeststudiendauer angeführt. Für Phase-2-Studien empfiehlt die FDA jedoch eine Dauer von mindestens 12 bis 18 Monaten [14].

Bereits in der Dossierbewertung wurde beschrieben, dass fraglich ist, ob basierend auf den vorliegenden Datenschnitten zugrunde liegenden Auswertungszeitpunkten (Woche 52 für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität; bis zu 3,5 Jahre Beobachtungsdauer von unerwünschte Ereignisse [UEs], siehe oben) Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll interpretiert werden können, die eine Abwägung der positiven und negativen Effekte und letztlich eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom erlauben.

In der Kategorie Morbidität zieht der pU die primären Endpunkte der Interimsanalyse NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Die vom pU mit dem Dossier vorgelegten Daten sowie die in den Stellungnahmen referenzierten Publikationen liefern jedoch insgesamt keine ausreichende Evidenz, um zu zeigen, dass es sich bei diesen Endpunkten um hinreichend valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Vermeidung oder Verzögerung einer Lebertransplantation oder die symptomatische Progression zu einer Leberzirrhose handelt (siehe Abschnitt 2.3.1). In den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MAESTRO-NASH zwar grundsätzlich patientenrelevante Endpunkte erhoben, aufgrund des langsam fortschreitenden Krankheitsverlaufs ist eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse basierend auf den vorliegenden Auswertungszeitpunkten jedoch nicht möglich.

Die Endpunkte Gesamtmortalität und MACE wurden in der Studie als UEs erhoben und bilden somit einen längeren Beobachtungszeitraum als 52 Wochen ab (wobei unklar ist, wie lange die Endpunkte im Median nachbeobachtet wurden), dennoch sind auch für diese Endpunkte im betrachteten Zeitraum kaum Ereignisse aufgetreten (siehe Tabelle 8 in Abschnitt 2.3.3). Insgesamt wird der Zeitraum, über den zum Zeitpunkt dieser Bewertung Ergebnisse vorliegen, als zu kurz eingeschätzt und die vorliegenden Ergebnisse daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Resmetirom herangezogen.

Auftragsgemäß wird Studie MAESTRO-NASH in den nachfolgenden Abschnitten 2.2 bis 2.5 beschrieben und die Ergebnisse dargestellt.

2.2 Vom pU vorgelegte Evidenz – MAESTRO-NASH

2.2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie MAESTRO-NASH findet sich in der Dossierbewertung A25-117.

2.2.2 Vorgelegte Teilpopulation

Die mit dem Dossier vom pU herangezogenen Auswertungen zur Teilpopulation sind, wie in der Dossierbewertung beschrieben, nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Der pU verglich Patientinnen und Patienten mit Fibrosestadium F2 und F3 der MASH sowie entsprechend der Zulassung angepasste Teilpopulationen der einzelnen Resmetirom-Arme (80 mg-Resmetirom-Arm: alle Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg; 100 mg-Resmetirom-Arm: alle Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg) jeweils mit dem gesamten Kontrollarm. 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.

Der pU reicht mit den Stellungnahmen für die im Dossier vorgelegte Teilpopulation Auswertungen nach, in denen die beiden Resmetirom-Arme (80 mg Resmetirom und 100 mg Resmetirom) als eine gemeinsame Patientenpopulation zusammengefasst (N = 318) und mit dem Placeboarm (N = 303) verglichen werden. Das Vorgehen ist sachgerecht. Nachfolgend beziehen sich alle Angaben zur Studie MAESTRO-NASH, sofern nicht anders angegeben, auf die beschriebene Teilpopulation.

Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulation

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Resmetirom N ^a = 318	Placebo N ^a = 303
Studie MAESTRO-NASH		
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (11)	57 (10)
Geschlecht [w / m], %	59 / 41	56 / 44
Abstammung		
kaukasisch	291 (92)	265 (88)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (<1)	7 (2)
asiatisch	9 (3)	9 (3)
andere / nicht erfasst	15 (5) ^b	22 (7) ^b
BMI [kg/m ²], MW (SD)	36,2 (7,1)	35,2 (6,4)
< 25 kg/m ²	7 (2)	8 (3)
≥ 25–30 kg/m ²	47 (15)	62 (21)
≥ 30 kg/m ²	264 (83)	233 (77)
NAS ≥ 5 beim Screening, n (%)	280 (88)	239 (79)
Fibrosestadium zu Baseline ^c , n (%)		
2	117 (37)	111 (37)
3	195 (61)	187 (62)
4	6 (2)	5 (2)
FibroScan VCTE-Wert [kPA] beim Screening, Median (Q1; Q3)	11,54 (9,4; 15,5)	11,8 (9,5; 14,9)
Diabetes mellitus Typ 2 zu Baseline, n (%)	218 (67)	201 (66)
Hb1Ac zu Baseline ^d , MW (SD)	7,1 (1,0)	6,9 (1,0)
dokumentierte atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung ^d	13 (6)	9 (5)
Bluthochdruck zu Baseline, n (%)	245 (77)	243 (80)
Dyslipidämie zu Baseline, n (%)	238 (75)	212 (70)
LDL-C [mg/dl] zu Baseline ^e , MW (SD)	101,6 (37,2)	99,8 (39,0)
Triglyceride [mg/dl] zu Baseline ^e , MW (SD)	200,5 (146,2)	195,1 (136,7)
Anamnese einer dokumentierten ASCVD, n (%)	18 (6)	13 (4)
10-Jahres ASCVD-Risikoscore, Median (Q1; Q3)	10,9 (5,5; 20,4)	12,8 (6,4; 22,1)
Therapieabbruch, n (%) ^f	53 (17)	38 (13)
Studienabbruch, n (%) ^g	44 (14)	35 (12)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Resmetirom N ^a = 318	Placebo N ^a = 303
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnungen c. Das Fibroestadium zu Baseline wurde durch Auswertung von Pathologe A und Pathologe B festgestellt. Für diese Darstellung wurde das maximale Fibroestadium herangezogen. d. Auswertungen bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Baseline e. Auswertungen bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie zu Baseline f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Patientenwunsch (7 % vs. 5 %), UE (6 % vs. 4 %), Lost to Follow-up (3 % vs. 2 %). g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Patientenwunsch (6 % vs. 6 %), UE (4 % vs. 3 %), Lost to Follow-up (3 % vs. 2 %). ASCVD: atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung; BMI: Body-Mass-Index; Hb1Ac: Hämoglobin A1c; kPa: Kilopaskal; m: männlich; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAS: nicht alkoholische Fettlebererkrankung Aktivitätsscore; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VCTE: vibrationsgesteuerte transiente Elastografie; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 56 Jahre alt, mehrheitlich Frauen und nahezu alle Patientinnen und Patienten waren kaukasischer Abstammung. Zum Zeitpunkt des Screenings wurde bei mehr Patientinnen und Patienten im Resmetiromarm ein nicht alkoholische Fettlebererkrankung Aktivitätsscore (NAS) ≥ 5 festgestellt als im Placeboarm (88 % vs. 79 %). Der Großteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen wies zu Baseline das Fibroestadium 3 auf (ca. 60 %). Insgesamt hatten 67 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation zu Baseline einen Diabetes mellitus Typ 2, 79 % Bluthochdruck und 72 % eine Dyslipidämie.

Ein Therapieabbruch trat bei 17 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auf, im Vergleichsarm waren es 13 %. Die häufigsten Gründe waren Patientenwunsch, Abbruch wegen UEs und Lost to Follow-up. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war zwischen den Studienarmen vergleichbar (14 % im Resmetirom- bzw. 12 % im Placeboarm).

Tabelle 2 zeigt die Behandlung der Komorbiditäten zu Baseline.

Tabelle 2: Therapie der Komorbiditäten zu Baseline – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Therapie n (%)	
	Resmetirom N = 318	Placebo N = 303
Studie MAESTRO-NASH		
Statine	162 (51)	147 (49)
andere lipidsenkende Therapie	84 (26)	72 (24)
GLP-1-Analoga	49 (15)	39 (13)
SGLT2-Inhibitoren	53 (17)	35 (12)
Insulin-Therapie	34 (11)	36 (12)
antihypertensive Therapie	225 (71)	222 (73)
GLP-1: Glukagonähnliches Peptid 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2		

Ein Teil der Patientinnen und Patienten erhielt zu Baseline eine medikamentöse Behandlung ihrer Komorbiditäten. Zu den eingesetzten Medikationen zählten u. a. Statine (ca. 50 % der Patientinnen und Patienten), Glukagonähnliches-Peptid-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten (14 %), Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (14 %) und Insulin. Es wurden auch weitere antidiabetische Therapien eingesetzt, die nicht in Tabelle 2 aufgeführt sind (siehe Tabelle 3).

Anmerkungen zur Teilpopulation

In der Studie MAESTRO-NASH musste die Diagnose einer MASH mit Fibrose (F1, F2 oder F3) durch eine aktuelle Leberbiopsie bestätigt worden sein. Dies entspricht zwar den Empfehlungen der Zulassungsbehörden [12,14] für die Durchführung klinischer Studien, gemäß Amendment zur S2k-Leitlinie [15] ist ein Biopsie-gestützter Nachweis hingegen nicht notwendig. Als Auswahlkriterien für eine Resmetirom-Therapie wird das Vorliegen einer signifikanten Lebersteifigkeit, die mittels VCTE, Magnetresonanz-Elastografie oder anderen ultraschallbasierten Elastografie-Verfahren gemessen wurde, als Alternative zu einer durch Biopsie bestätigten MASH mit Leberfibrose (F2 und F3) angeführt. Gleichzeitig wird jedoch beschrieben, dass die leitlinienbasierte Risikostratifizierung aufgrund unzureichend zuverlässiger nicht invasiver Verfahren vermutlich einen erheblichen Teil der Patientinnen und Patienten nicht korrekt klassifizieren kann. Es ist daher unklar, ob und inwieweit sich das Patientenkollektiv in der Studie von den Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag unterscheidet.

2.2.3 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen festgelegt. Darunter ist eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext zu verstehen. Das Studienprotokoll soll dabei Anpassungen der Basis / Begleitmedikation explizit ermöglichen.

Wie in der Dossierbewertung beschrieben, bestanden in der Studie MAESTRO-NASH insbesondere in Bezug auf die medikamentöse Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämie per Studienprotokoll Einschränkungen:

- Eine Dosiserhöhung oder Initiierung einer GLP-1-Therapie war innerhalb der ersten 52 Wochen nicht erlaubt.
- Der Einsatz von Statinen war in Bezug auf die erlaubten Wirkstoffe und deren Höchstdosis eingeschränkt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pU weitere Daten zu Therapieanpassungen sowie Laborwerten (u. a. Hämoglobin A1c [Hb1Ac] und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [LDL-C]) im Studienverlauf nach, die aus seiner Sicht belegen, dass trotz der beschriebenen Einschränkungen eine optimale Behandlung der Komorbiditäten erfolgt ist. Darüber hinaus vergleicht der pU die Daten der vorgelegten Teilpopulation der Studie MAESTRO-NASH mit Angaben zu einer Subkohorte aus dem Steatotische-Lebererkrankung(SLD)-Register [16]. Die Subkohorte umfasst 360 Patientinnen und Patienten mit metabolischer Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) und einer Lebersteifigkeit, gemessen mittels vibrationsgesteuerter-transienter Elastografie (VCTE), von 8,5 bis 20 kPa (treatment eligible MASH cohort) und wird nachfolgend als MASH-Kohorte bezeichnet.

Die nachgereichten Daten zur Studie MAESTRO-NASH werden nachfolgend für die Einordnung berücksichtigt, ob zu den aktuell vorliegenden Auswertungszeitpunkten eine Behandlung entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt ist. Zusätzlich erfolgt ein Abgleich mit der MASH-Kohorte. Diesbezüglich ist jedoch vorab anzumerken, dass bei den Patientinnen und Patienten in der Studie MAESTRO-NASH gemäß Einschlusskriterien mindestens 3 metabolische Risikofaktoren vorliegen mussten und diese daher tendenziell mehr Komorbiditäten aufwiesen als diejenigen in der MASH-Kohorte, beispielsweise war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Studie MAESTRO-NASH höher (67 % vs. 52 %) (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Zudem wurden die Patientinnen und Patienten im SLD-Register ausschließlich basierend auf einer

nicht invasiven Messung der Lebersteifigkeit ausgewählt, während bei den Patientinnen und Patienten in der Studie MAESTRO-NASH zusätzlich eine Leberbiopsie durchgeführt wurde. Auch weitere Einschlusskriterien der Studie wurden bei der Selektion der MASH-Kohorte nicht berücksichtigt. Dementsprechend ist unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten in der Studie MAESTRO-NASH denen und in der Registerkohorte tatsächlich hinreichend ähnlich sind.

Medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

In der Dossierbewertung wurde beschrieben, dass basierend auf den vorliegenden Informationen nicht einschätzbar war, ob trotz der in der Studie bestehenden Einschränkung der antidiabetischen Therapieoptimierung eine adäquate Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 gewährleistet war. Der pU hat mit der Stellungnahme Angaben zu Therapieanpassungen im Studienverlauf für die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Baseline vorgelegt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Therapieanpassungen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Baseline – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Resmetirom N = 218	Placebo N = 201
MAESTRO-NASH		
keine Therapie erhalten, n (%)	15 (6,9)	7 (3,5)
Therapie erhalten, n (%)	203 (93,1)	194 (96,5)
keine Anpassung der Behandlung	99 (48,8)	79 (40,7)
jegliche Anpassung der Behandlung	104 (51,2)	115 (59,3)
Medikation	88 (84,6)	88 (76,5)
Abbruch der Medikation	58 (55,8)	59 (51,3)
Beginn einer neuen Medikation	71 (68,3)	70 (60,9)
Dosierung	33 (31,7)	45 (39,1)
Frequenz	17 (16,3)	33 (28,7)
Applikationsform	2 (1,9)	3 (2,6)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Baseline; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Aus den Angaben geht hervor, dass ca. 95 % der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Baseline bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 13.01.2023 eine Begleittherapie erhalten haben. Es wird auf Basis weiterer vorliegender Angaben im Dossier davon ausgegangen, dass es sich dabei um die antidiabetische Therapie handelt. Bei mehr als der Hälfte dieser Patientinnen und Patienten wurde die Behandlung angepasst. Am häufigsten

erfolgte eine Änderung des Medikaments (Initiierung oder Absetzen; 80 % über beide Studienarme) oder der Dosierung (36 % über beide Studienarme). Die vorliegenden Angaben lassen jedoch keine Rückschlüsse zu, inwieweit GLP-1-Rezeptoragonisten trotz der per Protokoll vorgeschriebenen Einschränkung (siehe oben) von den Anpassungen betroffen waren.

Die vom pU vorgelegten Angaben zur Therapie der Komorbiditäten zu Studienbeginn beziehen sich jeweils auf die gesamte Teilpopulation (siehe Tabelle 2). Unter der Annahme, dass bei jeder Patientin / jedem Patient mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline auch ein Diabetes mellitus Typ 2 vorlag, erhielten maximal ca. 21 % der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen GLP-1-Rezeptoragonisten. In der MASH-Kohorte ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Diabetes und einer Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten mit 29 % etwas höher (siehe Tabelle 12 in Anhang A). Ähnlich verhält es sich hinsichtlich der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (maximal 21 % bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Baseline vs 27 %). Insulin erhielten in der Teilpopulation der Studie ,maximal ca. 17 % der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, in der SLD-Kohorte etwa 25 %.

GLP-1-Rezeptoragonisten stellen gemäß verschiedenen Leitlinien einen zentralen Baustein der Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 mit einer begleitenden kardiovaskulären Erkrankung oder Übergewicht / Adipositas dar [17-19]. Eine Kombinationstherapie aus Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten oder SGLT2-Inhibitoren wird in den Leitlinien explizit für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung empfohlen [17,18]. In der Studie MAESTRO-NASH bestand nur bei 13 Patientinnen und Patienten (6 %) im Resmetiromarm und 9 (5 %) im Placeboarm zur Diabetes-mellitus-Typ-2-Erkrankung gleichzeitig eine atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung. Auf Basis der Äußerungen in der mündlichen Anhörung ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der Komorbiditäten bei deutlich mehr Patienten eine Kombinationstherapie als angezeigt angesehen wurde [20].

Insgesamt 24 der 621 Patientinnen und Patienten (4 %) der vorgelegten Teilpopulation der Studie MAESTRO-NASH entwickelten im Studienverlauf einen Diabetes mellitus Typ 2. Von diesen 24 Patientinnen und Patienten erhielten 63 % Metformin, 21 % GLP-1-Rezeptoragonisten und 17 % SGLT2-Inhibitoren.

Im Studienverlauf war der Hb1Ac-Wert (bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Baseline) weitestgehend konstant. Der mittlere HbA1c-Wert zu Baseline lag bei 7,05 % im Resmetiromarm und 6,90 % im Placeboarm. Zu Woche 52 betrugen die Werte 7,15 % bzw. 6,99 %. Die beobachteten mittleren HbA1c-Werte lagen damit innerhalb des in der nationalen Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes beschriebenen Zielkorridors von 6,5 % bis 8,5 % [17]. Der HbA1c-Wert in der MASH-Kohorte lag im Mittel bei 6,9 % (Patientinnen und

Patienten < 100 kg) bzw. 7,2 % (Patientinnen und Patienten ≥ 100 kg) und damit in einem ähnlichen Bereich.

Insgesamt gibt es keinen Hinweis, dass die antidiabetische Therapie in der Studie im betrachteten Zeitraum bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten nicht adäquat gewesen ist.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass gemäß G-BA vorausgesetzt wird, dass die optimierte Standardtherapie in beiden Therapiearmen durchgeführt wird (somit: Add-on Einsatz von Resmetirom) und sich die Frage stellt inwieweit sich Wirkungen von Resmetirom und SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten ergänzen bzw. gegenseitig verstärken. Dies ist auch vor dem Hintergrund der kürzlich erfolgten positiven EU-Zulassungsempfehlung des GLP-1-Rezeptoragonisten Semaglutid für MASH zu sehen [21]. In einer Publikation [22] werden entsprechende Subgruppenanalysen der Studie MAESTRO-NASH analysiert, die darauf hindeuten, dass zwar nicht der gleichzeitige Einsatz von SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten, aber durchaus ein relevanter Gewichtsverlust die Wirkung von Resmetirom verstärkt, wobei die Aussagekraft der Analysen durch die geringere Größe der Subgruppenpopulationen begrenzt ist. GLP-1-Rezeptoragonisten werden auch zur Gewichtsreduktion eingesetzt, SGLT2-Inhibitoren können eine geringgradige Gewichtsreduktion bewirken [19].

Medikamentöse Behandlung von Dyslipidämien

Wie oben beschrieben war der Einsatz von Statinen in Bezug auf die erlaubten Wirkstoffe und deren Höchstdosis in der Studie MAESTRO-NASH eingeschränkt. Insgesamt erhielten etwa 75 % der Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie zu Baseline eine Behandlung zur Senkung von LDL-C und / oder Triglyceriden. Eine Änderung der Begleitbehandlung erfolgte bezogen auf Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit dieser Erkrankung bei 18 %. Es wird auf Basis weiterer vorliegender Angaben im Dossier davon ausgegangen, dass es sich dabei um Anpassungen der lipidsenkenden Therapie handelt.

Tabelle 4: Therapieanpassungen bei Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie zu Baseline – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Resmetirom N = 238	Placebo N = 212
MAESTRO-NASH		
keine Therapie erhalten, n (%)	66 (27,7)	45 (21,2)
Therapie erhalten, n (%)	172 (72,3)	167 (78,8)
keine Anpassung der Behandlung	135 (78,5)	123 (73,7)
jegliche Anpassung der Behandlung	37 (21,5)	44 (26,3)
Medikation	30 (81,1)	34 (77,3)
Abbruch der Medikation	27 (73,0)	27 (61,4)
Beginn einer neuen Medikation	12 (32,4)	23 (52,3)
Dosierung	7 (18,9)	8 (18,2)
Frequenz	2 (5,4)	5 (11,4)
Applikationsform	1 (2,7)	1 (2,3)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie zu Baseline; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die nachgereichten Verläufe der LDL-C- sowie Triglycerid-Werte bei Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie zu Baseline zeigen im Resmetiromarm jeweils einen frühen und deutlichen Abfall der Werte. So lag der mittlere LDL-C-Wert zu Baseline bei 102 mg/dl und sank zu Woche 52 auf 80 mg/dl, der mittlere Triglycerid-Wert zu Baseline betrug 200 mg/dl und 136 mg/dl zu Woche 52. Im Placeboarm schwankten die Werte und fielen nur wenig ab. Der mittlere LDL-C-Wert lag zu Baseline bei 100 mg/dl und lag zu Woche 52 bei 96 mg/dl, der mittlere Triglycerid-Wert zu Baseline betrug 195 g/dl und 187 mg/dl zu Woche 52. Die Daten bestätigen, dass die potentiellen Auswirkungen der Dosis einschränkung der Statine insbesondere den Placeboarm betreffen. Nach 52 Wochen zeigen sich trotz Therapieanpassungen bei einigen Patientinnen und Patienten sowohl für den LDL-C-Wert als auch für die Triglyceride deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten der MASH-Kohorte waren die Werte zu LDL-C und Triglyceriden in der Studie MAESTRO-NASH dennoch niedriger (siehe Tabelle 11). Die LDL-C-Zielwerte richten sich gemäß Leitlinie nach dem kardiovaskulären Risiko der Patientinnen und Patienten, das u. a. durch das Vorliegen einer Herz-Kreislaufkrankung oder Diabetes mellitus Typ (in Abhängigkeit vom Patientenalter und der Zeit seit der Diagnose) bestimmt wird [23]. Für diejenigen mit einem hohen Risiko wird bspw. ein Wert von < 70 mg/dl angestrebt, bei intermediärem Risiko ein Wert < 100 mg/dl. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation der Studie MAESTRO-NASH mit einem hohem Risiko ist unklar, allerdings ist es durchaus wahrscheinlich, dass dies basierend auf dem ASCVD-Score zu Baseline ein relevanter Anteil ist (siehe Tabelle 1). Mit Blick auf eine mögliche

Bewertung der finalen Analyse zu Monat 54 wären patientenindividuelle Angaben zu Zielwerten wünschenswert.

Durch welche zusätzlichen Maßnahmen für die Patientinnen und Patienten des Placeboarms trotz dieser eingeschränkten Dosierungsmöglichkeiten der Statine eine optimale Behandlung der LDL-Dyslipidämie insbesondere im Placeboarm gewährleistet werden konnte, thematisiert der pU auch in den Stellungnahmen nicht. Gemäß Leitlinienempfehlungen kann eine zusätzliche Gabe von Ezetimib erwogen werden, wenn die LDL-C-Zielwerte mit der höchsten tolerierten Statin-Dosis nicht erreicht werden [23]. In der Studie MAESTRO-NASH wurde Ezetimib im Placeboarm bei wenigen Patientinnen und Patienten (in Relation zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie zu Baseline) eingesetzt (maximal 11 %). Zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie hätte mit Ezetimib noch eine Option zur Verfügung gestanden, um die LDL-C-Werte bei Bedarf stärker zu senken.

Fazit

Wie schon in der Dossierbewertung A25-117 beschrieben gab es hinsichtlich der medikamentösen Behandlung von Bluthochdruck keine Einschränkungen und bariatrische oder Magenbypass-Operationen sind auf Basis des Body-Mass-Index (BMI) der Patientinnen und Patienten in der Studie MAESTRO-NASH nur in Einzelfällen angezeigt.

Insgesamt gibt es keinen Hinweis, dass die antidiabetische Therapie in der Studie im betrachteten Zeitraum bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten nicht adäquat gewesen ist. Die nachgereichten Daten zur Therapie der Dyslipidämie hingegen können die bereits in der Dossierbewertung beschriebene Unsicherheit, ob für Patientinnen und Patienten im Placeboarm trotz der eingeschränkten Dosierungsmöglichkeiten der Statine eine optimale Behandlung gewährleistet war, nicht vollständig ausräumen. Die Konsequenzen des eingeschränkten Statineinsatzes in der Studie sind im Kontext der Ergebnisse einzuordnen. Für die vorliegenden Auswertungszeitpunkte ist nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse auszugehen. Der Einfluss auf die Ergebnisse zu Endpunkten, die bei der finalen Analyse zu Monat 54 erhoben werden, ist dann bei Vorlage dieser Daten erneut zu prüfen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MAESTRO-NASH	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^a	niedrig
a. Änderungen im SAP und Studienprotokoll nach Database-Lock der Interimsanalyse sowie Entblindung der Daten (siehe Fließtext)							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Im Studienverlauf erfolgten eine Reihe von Anpassungen am Studienprotokoll und statistischen Analyseplan, die teilweise noch nach dem Database-Lock der Interimsanalyse vom 18.11.2022 zum Datenschnitt am 31.07.2022 und nach der Entblindung der Clinical Research Organisation am 02.12.2022 vorgenommen wurden. Dies wird auch im European Public Assessment Report zu Resmetirom kritisiert [24]. Obwohl das jeweils letzte Amendment des für die europäische Union geltenden Studienprotokolls vom 27.06.2023 sowie des statistischen Analyseplans vom 05.12.2022 mehr als 6 Monate bzw. 2 Wochen nach dem Database-Lock erstellt wurde, schätzt das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) die Auswertungen zu den Endpunkte zu Woche 52 als hinreichend sicher präspezifiziert und das Risiko für eine eingeschränkte Verlässlichkeit der Studienergebnisse zu Woche 52 als gering ein [24]. Für die Nutzenbewertung legt der pU ein weiteres Amendment des statistischen Analyseplans vom 26.05.2023 vor. Dort wurden allerdings im Vergleich zur Vorversion keine relevanten Anpassungen vorgenommen.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MAESTRO-NASH als niedrig eingestuft.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- MACE, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten
 - kardiovaskulärer Tod
 - nicht tödlicher Myokardinfarkt
 - nicht tödlicher Schlaganfall
- Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels Work-Productivity-and-Activity-Impairment[WPAI]-NASH Frage 6)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Short Form-36 Version 2 (SF-36v2)
 - gemessen anhand des Chronic Liver Disease Questionnaire für nicht alkoholische Fettlebererkrankung - nicht alkoholische Steatohepatitis (CLDQ NAFLD-NASH)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs, operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität ^a	MACE ^{b, c}	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-NASH Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-NAFLD/NASH)	SUEs ^d	Schwere UEs ^{d, e}	Abbruch wegen UEs ^d	Diarrhö (PT, UEs)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^e)
MAESTRO-NASH	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch ein Adjudizierungskomitee
c. erhoben im Rahmen unerwünschter Ereignisse
d. ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse hepatische Zirrhose, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie
e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext

CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MACE: schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse; NAFLD: nicht alkoholische Fettlebererkrankung; NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Anmerkungen zu Endpunkten

NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response

Primäre Endpunkte der Interimsanalyse zu Woche 52 sind in der Studie MAESTRO-NASH die NASH-Resolution-Response und die Fibrose-Response. Es wurde jeweils die histologische Verbesserung basierend auf Leberbiopsien zu Woche 52 (± 10 Tage) im Vergleich zu Baseline betrachtet. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, erfolgte die Leberbiopsie zum Zeitpunkt des Studienabbruchs. Wurde die Studie innerhalb von 36 Wochen nach Behandlungsbeginn abgebrochen, war keine Biopsie zum Behandlungsende erforderlich.

Die Auswertung der Leberbiopsien erfolgte zentral durch 2 verblindete Pathologen, die MASH und Fibrose unabhängig voneinander beurteilten. Die Veränderung im Schweregrad der MASH wurde mittels NAS festgestellt. Der NAS (Skalenspannweite 0 bis 8 Punkte) ergibt sich aus der ungewichteten Summe der Komponenten Steatose (0 bis 3 Punkte), lobuläre

Entzündung (0 bis 3 Punkte) und Ballonierung (0 bis 2 Punkte). Das Fibrosestadium wurde basierend auf der NASH Clinical Research Network scale bestimmt [25].

Eine NASH-Resolution-Response ist in der Studie operationalisiert als:

- komplette Abwesenheit von Ballonierung (Score = 0) und keine oder milde Entzündung (Score 0 bis 1) assoziiert mit einer Reduktion des NAS um ≥ 2 Punkte und
- keine Verschlechterung der Fibrose definiert als Progression um ≥ 1 Stadium im Vergleich zu Baseline

Eine Fibrose-Response ist operationalisiert als eine Verbesserung um ≥ 1 Fibrosestadium ohne Verschlechterung des NAS im Vergleich zu Baseline. Für die Nutzenbewertung stellt der pU zusätzlich die posthoc-definierten Operationalisierungen 1-Stadium-Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei einer NAS-Komponente und 1-Stadium-Fibrose-Response ohne Verschlechterung in Aktivität dar, ohne diese näher zu definieren. Bei der Aktivität handelt es sich vermutlich um die Summe von Ballonierung und der lobulären Entzündung.

Endpunkte, die wie die NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response auf Bildgebung basieren, sind nicht per se patientenrelevant. Die vom pU im Dossier und in den Stellungnahmen referenzierten Publikationen [26-43] liefern insgesamt keine ausreichende Evidenz, um zu zeigen, dass es sich bei diesen Endpunkten um hinreichend valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Vermeidung oder Verzögerung einer Lebertransplantation oder die symptomatische Progression zu einer Leberzirrhose handelt.

Bei den nachgereichten Analysen und Publikationen handelt es sich nicht um Validierungsstudien im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt (NASH-Resolution-Response oder Fibrose-Response) und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt [13,44]. Einige der vom pU vorgelegten Publikationen [26-31,34,37,38] sowie die vom pU vorgelegte Metaanalyse [45] zeigen lediglich, dass das Fibrose-Stadium ein prognostischer Marker für diverse klinische Endpunkte wie z. B. Mortalität oder Leberkarzinom ist. Ein häufiges, grundsätzliches Missverständnis ist die Gleichsetzung von einem prognostischen Marker und einem Surrogatendpunkt. Im Sinne einer Surrogatvalidierung genügt es nicht, nachzuweisen, dass ein Endpunkt einen prognostischen Charakter hat. Dies ist nicht ausreichend, da ein prognostischer Marker lediglich aussagt, dass die Wahrscheinlichkeit höher ist früher zu versterben oder schwerer zu erkranken. Dies bedeutet jedoch nicht, dass sich ein Effekt auf den prognostischen Marker gleichzeitig auch quantitativ in einen Effekt auf den klinisch relevanten Endpunkt übersetzen oder übertragen lässt.

In speziellen Situationen kann eine Validität jedoch auch ohne eine Validierungsstudie (d. h. Studie im Sinne einer RCT-basierten Korrelationsanalyse) anerkannt werden. Dafür ist es

erforderlich, dass der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt und dem Surrogatendpunkt biologisch / medizinisch eindeutig plausibel ist und Ergebnisse mindestens aus Kohortenstudien vorliegen, welche zeigen, dass der Eintritt des Surrogatendpunkts zu einem dramatisch reduzierten Risiko (Punktschätzer Faktor 1/10 oder kleiner) bezüglich des eigentlichen Endpunkts führt. Im Falle eines nur deutlich reduzierten Risikos (Punktschätzer Faktor 1/5 oder kleiner) muss das Risiko bezüglich des eigentlichen Endpunkts ein minimales Niveau, z. B. das einer nicht erkrankten Population, erreichen. Die Kohortenstudien müssen sich auf Personen unter Therapie beziehen, Daten zum natürlichen Verlauf sind nicht ausreichend. Eine enge Spezifität von Intervention und Indikation wird nicht gefordert. Zusätzlich muss die Nachbeobachtungszeit ausreichend lang sein, um das Risiko für das Eintreten des eigentlichen Endpunkts richtig zu erfassen. Zudem muss die Datengrundlage mindestens anhand einer fokussierten Recherche gewonnen worden sein, siehe z. B. die Ausführungen im Rapid Report A24-61 [44] sowie der Dossierbewertung A11-17 [46].

Eine Studie [47], die im Stellungnahmeverfahren von einem anderen pU zitiert wurde, zeigt zwar eine deutliche Reduktion des Risikos für leberbedingte Komplikationen für Patientinnen und Patienten mit MASH und einer Fibrose-Regression um ≥ 1 Stadium, dieser Studie liegt jedoch keine fokussierte Recherche zugrunde und es besteht somit keine ausreichend vollständige Datengrundlage. Dies ist jedoch eine wichtige Voraussetzung, um kein selektives Bild der Daten zu erhalten. Außerdem liegen dieser Studie 2 placebokontrollierte RCTs zugrunde, die auch eine grundsätzlich zu bevorzugende Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt ermöglicht hätten.

Die EMA akzeptiert die Endpunkte NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response zwar als sogenannte intermediäre Endpunkte im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens, weist jedoch sowohl im Reflection Paper zu Anforderungen zur Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von MASH als auch im European Public Assessment Report zu Resmetirom darauf hin, dass es sich bei beiden primären Endpunkten zu Woche 52 nicht um validierte Surrogate handelt [12]. Übereinstimmend steht in der FDA Guidance zu Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis; Developing Drugs for Treatment, dass der Zusammenhang zwischen histologischen Leberverbesserungen und klinischen Endpunkten nicht charakterisiert ist [14].

Die Ergebnisse zu den Endpunkten NASH-Resolution-Response und Fibrosis-Response sind ergänzend in Tabelle 13 im Anhang A dargestellt.

MACE

In der Studie MAESTRO-NASH ist MACE als kombinierter Endpunkt mit den 3 Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht

tödlicher Schlaganfall definiert. Die Ereignisse wurden durch ein verblindetes Komitee (Endpoint Adjudication Committee) adjudiziert. Zur Operationalisierung der Einzelkomponenten liegen weder im Dossier noch im Studienprotokoll Informationen vor.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels Work-Productivity-and-Activity-Impairment[WPAI]-NASH Frage 6)

Der pU legt keine Auswertungen der Dömane Aktivitätsbeeinträchtigung des WPAI-NASH vor, da die Rücklaufquoten für alle Erhebungszeitpunkte weniger als 70 % betragen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MAESTRO-NASH wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe der Instrumente SF-36v2, SF-LDQOL und CLDQ-NAFLD/NASH erhoben.

SF-LDQOL

Der SF-LDQOL ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Personen mit fortgeschrittener Lebererkrankung. Er wurde nicht spezifisch für Patientinnen und Patienten mit MASH entwickelt, sondern für solche mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologien, die auf eine Lebertransplantation warten. Der Fragebogen umfasst 36 Fragen, die in 9 Domänen (Symptome der Lebererkrankung, Auswirkungen der Lebererkrankung auf Alltagsaktivitäten, Konzentration/Gedächtnis, Schlaf, Hoffnungslosigkeit, gesundheitliche Sorgen, Einsamkeit, Stigma der Lebererkrankung, sexuelle Probleme) unterteilt sind.

Aufgrund der Validierung in einer abweichenden Patientenpopulation wird der SF-LDQOL nicht als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Erwachsene mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) besteht, herangezogen.

CLDQ-NAFLD/NASH

Der CLDQ NAFLD-NASH ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit MASLD/MASH. Der pU stellt nach der mündlichen Anhörung klar, dass abweichend von den Angaben im Dossier und im Studienprotokoll in der Studie MAESTRO-NASH eine Version des Instruments [48] aus 36 Items mit 6 Skalen (abdominale Symptome, Aktivität/Energie, emotionale Gesundheit, Ermüdung, systemische Symptome und Sorgen) und nicht mit 29 Items eingesetzt wurde. Jedes Item wird auf einer Likert-Skala von jeweils 1 bis 7 Punkten beantwortet. Der herangezogene Gesamtscore weist eine Skalenspannweite von 6 Punkten auf.

Responderanalysen

Für die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zu den zusammengefassten Resmetiromarmen legt der pU zu den oben genannten Instrumenten Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn vor. Nach der mündlichen Anhörung reicht der pU zudem Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 52 nach.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn ist langfristig primär eine Auswertung zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant. Die Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 14 im Anhang A dargestellt.

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität waren gemäß Studienprotokoll jeweils Auswertungen zur Veränderung zu Woche 52 präspezifiziert. Als post hoc festgelegtes Responsekriterium verwendet der pU eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % der jeweiligen Skalenspannweite des Instruments. Dies entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [13] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Der pU macht für die Instrumente keine Angaben dazu, welche Punktzahl diesem Schwellenwert zugrunde liegt. Für den SF-36v2 ist zudem der Wertebereich des körperlichen Summenscores (PCS) und des psychischen Summenscores (MCS) unklar, da keine Angaben vorliegen, auf welcher Normstichprobe die Auswertungen basieren.

Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten (UE, SUEs und schwere UEs) werden jeweils Auswertungen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse herangezogen. Als erkrankungsbezogen definiert der pU die Ereignisse hepatische Zirrhose, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalitis.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität ^a	MACE ^{b, c}	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-NASH Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-NAFLD/NASH)	SUEs ^d	Schwere UEs ^{d, e}	Abbruch wegen UEs ^d	Diarrhö (PT, UEs)	Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, SUEs)	Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) ^e
MAESTRO-NASH	N	H ^f	H ^f	— ^g	H ^h	H ^h	H ^f	H ^f	N ⁱ	H ^f	H ^f	H ^f

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch ein Adjudizierungskomitee
 c. erhoben im Rahmen unerwünschter Ereignisse
 d. ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse hepatische Zirrhose, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie
 e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1
 h. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %)
 i. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fließtext).
 CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; NAFLD: nicht alkoholische Fettlebererkrankung; NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität (erhoben im Rahmen der Nebenwirkungen), MACE (erhoben im Rahmen der Nebenwirkungen), SUEs, schwere UEs, sowie spezifische UEs (Diarrhö [PT, UEs], gastrointestinale Erkrankungen [SOC, SUEs] und Gefäßerkrankungen [SOC, schwere UEs]) wird jeweils als hoch bewertet. Nebenwirkungen wurden bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Bei 17 % bzw. 13 % der Patientinnen und Patienten kam es im Studienverlauf zu einem Therapieabbruch. Aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungen, liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über SF-36v2 und CLDQ-NAFLD/NASH), operationalisiert als Verschlechterung zu Woche 52, wird als hoch eingeschätzt. Die Ergebnisse basieren auf der Complete-Case-Analyse, bei der nur die Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, die vollständige Daten aufweisen. Dies führt dazu, dass 25 % bis 28 % der Patientinnen und Patienten nicht in den Analysen berücksichtigt werden.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials aufgrund fehlender geeigneter Daten.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Resmetirom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs, häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Resmetirom		Placebo		Resmetirom vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MAESTRO-NASH (Datenschnitt 13. Januar 2023)					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	318	2 (0,6)	303	1 (0,3)	1,91 [0,17; 20,91]; 0,683
Morbidität					
MACE ^{c, d}	318	2 (0,6)	303	1 (0,3)	1,91 [0,17; 20,91]; 0,683
kardiovaskulärer Tod	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nicht tödlicher Myokardinfarkt	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nicht tödlicher Schlaganfall	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 (Verschlechterung Woche 52) ^{e, f}					
körperlicher Summenscore (PCS)	238 ^g	16 (6,7 ^g)	223 ^g	9 (4,0 ^g)	1,67 [0,75; 3,69]; 0,248
psychischer Summenscore (MCS)	238 ^g	19 (8,0 ^g)	223 ^g	23 (10,3 ^g)	0,77 [0,43; 1,38]; 0,531
körperliche Funktionsfähigkeit	238 ^g	29 (12,2 ^g)	223 ^g	36 (16,1 ^g)	0,75 [0,48; 1,18]
körperliche Rollenfunktion	238 ^g	40 (16,8 ^g)	223 ^g	43 (19,3 ^g)	0,87 [0,59; 1,28]
körperlicher Schmerz	238 ^g	37 (15,5 ^g)	223 ^g	48 (21,5 ^g)	0,72 [0,49; 1,06]
allgemeine Gesundheitswahr- nehmung	238 ^g	29 (12,2 ^g)	223 ^g	26 (11,7 ^g)	1,04 [0,63; 1,71]
Vitalität	238 ^g	27 (11,3 ^g)	223 ^g	30 (13,5 ^g)	0,84 [0,52; 1,37]
soziale Funktionsfähigkeit	238 ^g	38 (16,0 ^g)	223 ^g	31 (13,9 ^g)	1,14 [0,74; 1,77]
emotionale Rollenfunktion	238 ^g	40 (16,8 ^g)	223 ^g	52 (23,3 ^g)	0,72 [0,50; 1,04]
psychisches Wohlbefinden	238 ^g	34 (14,3 ^g)	223 ^g	31 (13,9 ^g)	1,02 [0,65; 1,61]

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Resmetirom		Placebo		Resmetirom vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CLDQ-NAFLD/NASH (Verschlechterung Woche 52) ^{f, h}					
Total Score	234 ^g	21 (9,0 ^g)	217 ^g	13 (6,0 ^g)	1,50 [0,77; 2,92]; 0,257
abdominale Symptome	234 ^g	41 (17,5 ^g)	217 ^g	37 (17,1 ^g)	1,03 [0,69; 1,54]
Aktivität/Energie	234 ^g	39 (16,7 ^g)	217 ^g	42 (19,4 ^g)	0,86 [0,58; 1,28]
emotionale Gesundheit	234 ^g	24 (10,3 ^g)	217 ^g	32 (14,7 ^g)	0,70 [0,42; 1,14]
Ermüdung	234 ^g	38 (16,2 ^g)	217 ^g	37 (17,1 ^g)	0,95 [0,63; 1,44]
systemische Symptome	234 ^g	34 (14,5 ^g)	217 ^g	28 (12,9 ^g)	1,13 [0,71; 1,79]
Sorgen	234 ^g	18 (7,7 ^g)	217 ^g	18 (8,3 ^g)	0,93 [0,50; 1,74]
Nebenwirkungen					
UEs ⁱ (ergänzend dargestellt)	318	295 (92,8)	303	281 (92,7)	–
SUEs ⁱ	318	37 (11,6)	303	43 (14,2)	0,82 [0,54; 1,24]; 0,530
schwere UEs ^{i, j}	318	44 (13,8)	303	52 (17,2)	0,81 [0,56; 1,17]; 0,260
Abbruch wegen UEs ⁱ	318	25 (7,9)	303	16 (5,3)	1,49 [0,81; 2,73]; 0,226
Diarrhö (PT, UEs)	318	93 (29,2)	303	49 (16,2)	1,81 [1,33; 2,46]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	318	3 (0,9)	303	10 (3,3)	0,29 [0,08; 1,03]; 0,041
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^j)	318	4 (1,3)	303	12 (4,0)	0,32 [0,10; 0,97]; 0,035
a. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [49]]) b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. erhoben im Rahmen unerwünschter Ereignisse d. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch ein Adjudizierungskomitee e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % (PCS bzw. MCS) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: k. A.). f. Complete-Case-Analyse; es erfolgt keine Ersetzung von fehlenden Werten g. eigene Berechnungen h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 7). i. ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse hepatische Zirrhose, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Resmetirom		Placebo		Resmetirom vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAFLD: nicht alkoholische Fettlebererkrankung; NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis; CLDQ-NAFLD/NASH: Chronic Liver Disease Questionnaire-NAFLD/NASH; PCS: Physical Component Summary; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie MAESTRO-NASH im Rahmen der UEs erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

MACE

Der Endpunkt MACE (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) wurde in der Studie MAESTRO-NASH im Rahmen der Nebenwirkungen erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, zeigt sich für den körperlichen Summenscore (PCS) und für den psychischen Summenscore (MCS) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

CLDQ-NAFLD/NASH

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels CLDQ-NAFLD/NASH, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Resmetirom + Begleitbetherapie im Vergleich zu Placebo + Begleitbetherapie. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4). Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Resmetirom + Begleitbetherapie im Vergleich zu Placebo + Begleitbetherapie. Für Frauen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) und Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Resmetirom + Begleitbetherapie im Vergleich zu Placebo + Begleittherapie.

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)

Die Merkmale Geschlecht und Fibrosestadium zu Baseline waren a priori definiert.

Zu den Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 und CLDQ-NAFLD/NASH), operationalisiert als Verschlechterung zu Woche 52, sowie für die spezifischen UEs gastrointestinale Erkrankungen (SOC, SUEs) und Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) liegen keine Interaktionstests und Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen verwenden den Breslow-Day-Test als Test auf Homogenität. Der pU gibt im Dossier an, dass dieser auf Grundlage des (inversen) relativen Risikos (RR) durchgeführt wurde. Dieser Test ist geeignet bei der Verwendung des Effektmaßes Odds Ratio, nicht aber für das Effektmaß RR. Daher wurden die

Subgruppenergebnisse des pU, welche zum Niveau von 0,2 signifikant waren geprüft. Hierbei ergaben sich keine relevanten Unterschiede, sodass nachfolgend die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen unter Verwendung des Breslow-Day-Tests dargestellt werden.

Tabelle 9 stellt die Subgruppenergebnisse von Resmetirom + Begleitbetherapie im Vergleich zu Placebo + Begleittherapie dar.

Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Resmetirom		Placebo		Resmetirom vs. Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
MAESTRO-NASH						
Diarrhö (PT, UEs)						
Geschlecht						
Männer	129	38 (29,5)	132	12 (9,1)	3,24 [1,77; 5,92]	< 0,001 ^a
Frauen	189	55 (29,1)	171	37 (21,6)	1,34 [0,94; 1,93]	0,105 ^a
Gesamt					Interaktion ^b :	0,017
a. Chi-Quadrat-Test						
b. p-Wert basiert auf Breslow-Day Test, mit Subgruppe als Stratifizierungsfaktor						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Resmetirom + Begleitbetherapie im Vergleich zu Placebo + Begleittherapie. Für Frauen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die in Tabelle 13 und Tabelle 14 im Anhang B ergänzend dargestellten Endpunkte bzw. Endpunktoperationalisierungen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) und Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) Vorteile für Resmetirom + Begleitbetherapie im Vergleich zu Placebo + Begleittherapie. Für Männer steht demgegenüber ein Nachteil für Resmetirom + Begleittherapie im Vergleich zu Placebo + Begleittherapie für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs).

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom aus der Dossierbewertung A25-117 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Resmetirom unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-117 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Resmetirom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a-d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assoziierter 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
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 [50] ist die Anwendung in Kombination mit Ernährung und Bewegung ebenfalls beschrieben. 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. 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MASH: metabolische Dysfunktion-assozierte Steatohepatitis		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-117>.
2. Madrigal Pharmaceuticals. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2152: Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2026: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1260/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Madrigal Pharmaceuticals. Anhang zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2152: Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 2026.
4. Madrigal Pharmaceuticals. Anhang zur Stellungnahme (Nachreichung weiterer Informationen nach mündlicher Anhörung) zum IQWiG-Bericht Nr. 2152: Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 2026.
5. Madrigal Pharmaceuticals. Resmetirom (Rezdiffra); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1260/#dossier>.
6. Madrigal Pharmaceuticals. A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 (resmetirom) in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis to Resolve NASH and Reduce Progression to Cirrhosis and/or Hepatic Decompensation [online]. [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004012-22.
7. Madrigal Pharmaceuticals. A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis to Resolve NASH and Reduce Progression to Cirrhosis and/or Hepatic Decompensation; MGL-3196-11; Week 52 Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
8. Madrigal Pharmaceuticals. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With NASH and Fibrosis (MAESTRO-NASH) [online]. 2024 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03900429>.

9. Madrigal Pharmaceuticals. A clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of MGL-3196 (resmetirom) in patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and reduce progression of liver damage and resolve NASH [online]. 2025 [Zugriff: 23.09.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510626-89-00>.
10. Harrison SA, Taub R, Neff GW et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med 2023; 29(11): 2919-2928. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02603-1>.
11. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2019; 394(10213): 2012-2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6).
12. European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). 2024.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
14. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis; Developing Drugs for Treatment; Guidance for Industry; Draft Guidance [online]. 2018 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/119044/download>.
15. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Amendment „Resmetirom“ zur S2k-Leitlinie „Metabolische Lebererkrankungen“ (vormals „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung v.2.0 / April 2022), der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 2.3) [online]. 2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-025am2_S2k_NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen_2025-11.pdf.
16. Michel M, Geier A, Zeuzem S et al. Prevalence and Risk Factors of Fibrosis in a Real-World Cohort: Data from the German SLD-Registry. 2025.
17. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Typ-2-Diabetes; Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001l_S3_Typ-2-Diabetes_2024-12.pdf.

18. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Diabetes; Leitlinien für das Management von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes; ESC Pocket Guidelines [online]. 2023 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/29_2023_pocket-leitlinien_diabetes.pdf.
19. Deutsche Adipositas-Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“; Version 5.0 [online]. 2024 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-001l_S3_Praevention-Therapie-Adipositas_2024-10.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Resmetirom; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1260/2026-01-26_Wortprotokoll_Resmetirom_D-1247.pdf.
21. European Medicines Agency. Kayshild [online]. 2026 [Zugriff: 09.02.2026]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kayshild>.
22. Nouredin M, Rinella M, Taub R et al. Effects of Resmetirom on Metabolic-Dysfunction Associated Steatohepatitis in Patients With Weight Loss and/or Diabetes Taking Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Other Diabetes Therapies; A Secondary Analysis of the MAESTRO-NASH Trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2025; 62(11-12): 1089-1099. <https://doi.org/10.1111/apt.70382>.
23. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. ESC/EAS Pocket Guideline; Diagnostik und Therapie von Dyslipidämien [online]. 2019 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf.
24. European Medicines Agency. Rezdiffra Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 11.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezdiffra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
25. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol* 2014; 5(3): 211-218. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100403>.
26. Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Growing Burden, Adverse Outcomes and Associations. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8(1): 76-86. <https://doi.org/10.14218/jcth.2019.00051>.
27. Dulai PS, Singh S, Patel J et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65(5): 1557-1565. <https://doi.org/10.1002/hep.29085>.

28. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med* 2019; 17(1): 95.
<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1321-x>.
29. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(4): 931-939.e935. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.014>.
30. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA* 2020; 323(12): 1175-1183.
31. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1611-1625.e12.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>.
32. Sanyal AJ, Nakajima A, Bugianesi E et al. Expert Delphi Consensus on Surrogate Endpoints for Treatment Assessment in Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.12.001>.
33. Niederseer D, Wernly B, Aigner E et al. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. *J Clin Med* 2021; 10(3).
<https://doi.org/10.3390/jcm10030467>.
34. Luthra R, Sheth A. Understanding MASH: An Examination of Progression and Clinical Outcomes by Disease Severity in the TARGET-NASH Database. *Adv Ther* 2025; 42(2): 1165-1195. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-03085-4>.
35. Roden M, Barritt AS, Kim Y et al. Relationship between liver biopsy fibrosis stage and clinical outcomes among persons with MASLD/MASH in a real-world setting. Berlin, Germany: 2025.
36. Anania FA, Hager R, Higgins K et al. Non-Invasive Tests: Establishing efficacy for metabolic dysfunction associated steatohepatitis beyond the biopsy-current perspectives from the division of hepatology and nutrition, US Food and Drug Administration. *Hepatology* 2025. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001509>.
37. Younossi ZM, Stepanova M, Anstee QM et al. Reduced Patient-Reported Outcome Scores Associate With Level of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(12): 2552-2560.e2510.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.02.024>.
38. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* 2021; 70(7): 1375-1382.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>.

39. Loomba R, Adams LA. The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. *Hepatology* 2019; 70(6): 1885-1888. <https://doi.org/10.1002/hep.30946>.
40. Somnay K, Wadgaonkar P, Sridhar N et al. Liver Fibrosis Leading to Cirrhosis: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. *Biomedicines* 2024; 12(10): 2229.
41. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi I et al. Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(10): 2093-2100.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.01.001>.
42. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. *JHEP Rep* 2022; 4(9): 100525. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100525>.
43. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(3): 580-589.e585. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.064>.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung; finaler Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-61>.
45. Madrigal Pharmaceuticals. Prognostic value of liver histology in steatotic liver disease. 2025.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf.
47. Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M et al. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2022; 75(5): 1235-1246. <https://doi.org/10.1002/hep.32204>.
48. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L et al. A disease-specific quality of life instrument for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: CLDQ-NAFLD. *Liver Int* 2017; 37(8): 1209-1218. <https://doi.org/10.1111/liv.13391>.
49. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
50. Madrigal Pharmaceuticals Deutschland. Rezdiffra 60/80/100 mg Filmtabletten [online]. 08.2025 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A Charakterisierung der MASH-Kohorte des SLD-Registers

Tabelle 11: Charakterisierung der Population – MASH-Kohorte des SLD-Registers

Register Charakteristikum	Patientinnen und Patienten der MASH-Kohorte N = 360	
	< 100 kg N = 163	≥ 100 kg N = 197
SLD-Register		
BMI > 30 [kg/m ²], n (%)	68 (41,7)	192 (97,5)
Lebersteifigkeit [kPa], n (%)		
8,5 bis 12	103 (64,8)	124 (64,2)
Hb1Ac [%], MW (SD)	6,9 (0,9)	7,2 (1,3)
Triglyceride [mg/dl], MW (SD)	200,6 (112,9)	219,9 (324,0)
LDL [mg/dl], MW (SD)	112,0 (43,5)	104,7 (36,1)
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	83 (51,6)	105 (53,3)
Bluthochdruck, n (%)	101 (62,0)	137 (69,5)
Dyslipidämie, n (%)	N = 105 88 (83,8)	N = 148 114 (77,0)
BMI: Body-Mass-Index; Hb1Ac: Hämoglobin A1c; kPa: Kilopaskal; LDL: Low Density Lipoprotein; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SLD: Steatotische Lebererkrankung		

Tabelle 12: Behandlung der Komorbiditäten – MASH-Kohorte des SLD-Registers

Register Komorbidität Komedikation	Patientinnen und Patienten der MASH-Kohorte N = 360	
	N	n (%)
SLD-Register		
Diabetes mellitus Typ 2		
GLP-1-Agonist	187	54 (28,9)
SGLT2-Inhibitor	186	50 (26,9)
Insulin	185	47 (25,4)
Bluthochdruck		
ACE-Hemmer	235	80 (34,0)
AT1-Rezeptorantagonisten	235	100 (42,6)
Calciumantagonisten	236	82 (34,7)
andere antihypertensive Therapie	234	29 (12,4)
Dyslipidämie		
Statintherapie	202	61 (30,2)
Fibrate	202	2 (1,0)
ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AT1: Angiotensin I; GLP-1: Glukagonähnliches Peptid 1; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit entsprechender Komorbidität; SLD: Steatotische Lebererkrankung; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2		

Anhang B Ergänzend dargestellte Ergebnisse

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Resmetirom		Placebo		Resmetirom vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
MAESTRO-NASH (Datenschnitt 13. Januar 2023)					
Morbidität					
NASH Resolution Response					
1 ^{a, b}	315	70 (22,2)	300	17 (5,7)	3,92 [2,36; 6,50] ^c ; < 0,001 ^d
1 ^{a, b} + 0,5 ^{e, a} as observed ^g	315	117 (37,1) ^f	300	40 (13,3) ^f	2,79 [2,02; 3,85] ^c ; < 0,001 ^d
1 ^b	256	70 (27,3)	258	17 (6,6)	4,15 [2,51; 6,85] ^c ; < 0,001 ^d
1 ^b + 0,5 ^e	256	117 (45,7) ^f	258	40 (15,5) ^f	2,95 [2,15; 4,04] ^c ; < 0,001 ^d
NRI ^h					
1 ^b	318	70 (22,0)	303	17 (5,6)	3,92 [2,37; 6,51] ^c ; < 0,001 ^d
1 ^b + 0,5 ^e	318	117 (36,8) ^f	303	40 (13,2) ^f	2,79 [2,02; 3,85] ^c ; < 0,001 ^d
Fibrose Response					
1 ^{a, b}	315	57 (18,1)	300	27 (9,0)	2,01 [1,31; 3,09] ^c ; 0,001 ^d
1 ^{a, b} + 0,5 ^{e, a} as observed ^g	315	116 (36,8) ^f	300	61 (20,3) ^f	1,81 [1,39; 2,36] ^c ; < 0,001 ^d
1 ^b	256	57 (22,3)	258	27 (10,5)	2,13 [1,39; 3,25] ^c ; < 0,001 ^d
1 ^b + 0,5 ^e	256	116 (45,3) ^f	258	61 (23,6) ^f	1,92 [1,48; 2,48] ^c ; < 0,001 ^d
NRI ^h					
1 ^b	318	57 (17,9)	303	27 (8,9)	2,01 [1,31; 3,09] ^c ; 0,001 ^d
1 ^b + 0,5 ^e	318	116 (36,5) ^f	303	61 (20,1) ^f	1,81 [1,39; 2,37] ^c ; < 0,001 ^d
1-Stadium-Fibrose-Response ohne Verschlechterung einer NAS-Komponente ^a					
1 ^b	315	52 (16,5)	300	20 (6,7)	2,48 [1,52; 4,05] ^c ; < 0,001 ^d
1 ^b + 0,5 ^e	315	111 (35,2) ^f	300	56 (18,7) ^f	1,89 [1,43; 2,50] ^c ; < 0,001 ^d
1-Stadium-Fibrose-Response ohne Verschlechterung Aktivität ^a					
1 ^b	315	56 (17,8)	300	26 (8,7)	2,05 [1,32; 3,18] ^c ; < 0,001 ^d
1 ^b + 0,5 ^e	315	116 (36,8) ^f	300	61 (20,3) ^f	1,81 [1,39; 2,36] ^c ; < 0,001 ^d

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Resmetirom		Placebo		Resmetirom vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
a. Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb des Zeitfensters von Woche 52 keine gültige Biopsie durchgeführt wurde oder bei denen vor der Biopsie in Woche 52 ein Ereignis des kombinierten Endpunkts der finalen Analyse (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat, werden als Non-Responder betrachtet. b. Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B die Patientin / den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1). c. eigene Berechnungen, KI asymptotisch d. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [49]]) e. Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe die Patientin / den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1). f. eigene Berechnung g. Patientinnen und Patienten, bei denen vor ihrer Biopsie in Woche 52 ein Ereignis des kombinierten Endpunkts der finalen Analyse (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat, werden als Non-Responder betrachtet. In die Analyse werden alle Patientinnen und Patienten mit gültigen Biopsien innerhalb des Zeitfensters zu Baseline und in Woche 52 einbezogen. h. Alle fehlenden Daten, einschließlich aller Besuche außerhalb des Zeitfensters in Woche 52 aufgrund von COVID-19, wurden als Non-Responder gewertet. Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb des Zeitfensters von Woche 52 keine gültige Biopsie durchgeführt wurde oder bei denen vor der Biopsie in Woche 52 ein Ereignis des kombinierten Endpunkts der finalen Analyse (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat, werden als Non-Responder betrachtet. COVID: Coronavirus-Krankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAFLD: nicht alkoholische Fettlebererkrankung; NAS: NAFLD Aktivitätsscore; NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Resmetirom		Placebo		Resmetirom vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
MAESTRO-NASH (Datenschnitt 13. Januar 2023)					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 52) ^a					
körperlicher Summenscore (PCS)	318	19 (6,0)	303	14 (4,6)	0,77 [0,39; 1,51] ^b ; 0,533 ^c
psychischer Summenscore (MCS)	318	20 (6,3)	303	17 (5,6)	0,89 [0,48; 1,67] ^b ; 0,776 ^c
körperliche Funktionsfähigkeit	318	40 (12,6)	303	37 (12,2)	0,97 [0,64; 1,48] ^b
körperliche Rollenfunktion	318	33 (10,4)	303	38 (12,5)	1,21 [0,78; 1,87] ^b
körperlicher Schmerz	318	46 (14,5)	303	53 (17,5)	1,21 [0,84; 1,74] ^b
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	318	53 (16,7)	303	45 (14,9)	0,89 [0,62; 1,28] ^b
Vitalität	318	30 (9,4)	303	36 (11,9)	1,26 [0,80; 1,99] ^b
soziale Funktionsfähigkeit	318	36 (11,3)	303	25 (8,3)	0,73 [0,45; 1,18] ^b
emotionale Rollenfunktion	318	49 (15,4)	303	38 (12,5)	0,81 [0,55; 1,21] ^b
psychisches Wohlbefinden	318	33 (10,4)	303	40 (13,2)	1,27 [0,82; 1,96] ^b
CLDQ-NAFLD/NASH (Verbesserung zu Woche 52) ^d					
Total Score	318	22 (6,9)	303	26 (8,6)	1,24 [0,72; 2,14] ^b ; 0,531 ^c
abdominale Symptome	318	48 (15,1)	303	54 (17,8)	1,18 [0,83; 1,68] ^b
Aktivität / Energie	318	34 (10,7)	303	23 (7,6)	0,71 [0,43; 1,18] ^b
emotionale Gesundheit	318	33 (10,4)	303	26 (8,6)	0,83 [0,51; 1,35] ^b
Ermüdung	318	36 (11,3)	303	38 (12,5)	1,11 [0,72; 1,70] ^b
systemische Symptome	318	20 (6,3)	303	28 (9,2)	1,47 [0,85; 2,55] ^b
Sorgen	318	57 (17,9)	303	53 (17,5)	0,98 [0,70; 1,37] ^b

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Resmetirom		Placebo		Resmetirom vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
a. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % (PCS bzw. MCS) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: k. A.). b. pU gibt umgedrehte Effektrichtung an c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [49]]) d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 7). CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; PCS: Physical Component Summary; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAFLD: nicht alkoholische Fettlebererkrankung; NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2					

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC^c und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 15: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Resmetirom N = 318	Placebo N = 303
MAESTRO-NASH		
Gesamtrate UEs	296 (93,1)	283 (93,4)
Gastrointestinal disorders	193 (60,7)	172 (56,8)
Diarrhoea	93 (29,2)	49 (16,2)
Nausea	64 (20,1)	39 (12,9)
Abdominal pain upper	24 (7,5)	32 (10,6)
Abdominal pain	29 (9,1)	19 (6,3)
Vomiting	29 (9,1)	17 (5,6)
Constipation	26 (8,2)	18 (5,9)
Abdominal distension	13 (4,1)	16 (5,3)
Toothache	12 (3,8)	11 (3,6)
Gastrooesophageal reflux disease	14 (4,4)	8 (2,6)
Abdominal discomfort	4 (1,3)	13 (4,3)
Haemorrhoids	4 (1,3)	11 (3,6)

Tabelle 15: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Resmetirom N = 318	Placebo N = 303
Infections and infestations	177 (55,7)	171 (56,4)
COVID-19	81 (25,5)	72 (23,8)
Urinary tract infection	30 (9,4)	29 (9,6)
Upper respiratory tract infection	20 (6,3)	16 (5,3)
Nasopharyngitis	19 (6,0)	15 (5,0)
Sinusitis	13 (4,1)	15 (5,0)
Bronchitis	9 (2,8)	13 (4,3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	135 (42,5)	126 (41,6)
Arthralgia	47 (14,8)	43 (14,2)
Back pain	30 (9,4)	37 (12,2)
Muscle spasms	17 (5,3)	20 (6,6)
Pain in extremity	11 (3,5)	24 (7,9)
Myalgia	12 (3,8)	11 (3,6)
Metabolism and nutrition disorders	91 (28,6)	79 (26,1)
Diabetes mellitus inadequate control	37 (11,6)	29 (9,6)
Type 2 diabetes mellitus	12 (3,8)	10 (3,3)
Decreased appetite	10 (3,1)	4 (1,3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	92 (28,9)	77 (25,4)
Pruritus	30 (9,4)	23 (7,6)
Rash	24 (7,5)	12 (4,0)
Alopecia	4 (1,3)	10 (3,3)
Nervous system disorders	78 (24,5)	87 (28,7)
Headache	32 (10,1)	24 (7,9)
Dizziness	19 (6,0)	15 (5,0)
Injury, poisoning and procedural complications	75 (23,6)	82 (27,1)
Procedural pain	20 (6,3)	19 (6,3)
Fall	9 (2,8)	16 (5,3)
Contusion	2 (0,6)	10 (3,3)
General disorders and administration site conditions	64 (20,1)	85 (28,1)
Fatigue	30 (9,4)	31 (10,2)
Pyrexia	8 (2,5)	15 (5,0)
Oedema peripheral	11 (3,5)	10 (3,3)

Tabelle 15: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Resmetirom N = 318	Placebo N = 303
Investigations	61 (19,2)	69 (22,8)
SARS-CoV-2 test positive	6 (1,9)	10 (3,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	51 (16,0)	50 (16,5)
Cough	14 (4,4)	15 (5,0)
Oropharyngeal pain	9 (2,8)	10 (3,3)
Psychiatric disorders	34 (10,7)	36 (11,9)
Insomnia	8 (2,5)	14 (4,6)
Anxiety	9 (2,8)	11 (3,6)
Depression	13 (4,1)	5 (1,7)
Vascular disorders	31 (9,7)	39 (12,9)
Hypertension	17 (5,3)	23 (7,6)
Hepatobiliary disorders	30 (9,4)	33 (10,9)
Hepatic cirrhosis	19 (6,0)	23 (7,6)
Eye disorders	22 (6,9)	30 (9,9)
Renal and urinary disorders	25 (7,9)	27 (8,9)
Blood and lymphatic system disorders	19 (6,0)	27 (8,9)
Anaemia	10 (3,1)	12 (4,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	21 (6,6)	21 (6,9)
Reproductive system and breast disorders	22 (6,9)	18 (5,9)
Cardiac disorders	19 (6,0)	19 (6,3)
Immune system disorders	22 (6,9)	15 (5,0)
Immunisation reaction	10 (3,1)	4 (1,3)
Ear and labyrinth disorders	17 (5,3)	12 (4,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 16: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Resmetirom N = 318	Placebo N = 303
MAESTRO-NASH		
Gesamtrate SUEs	37 (11,6)	43 (14,2)
Infections and infestations	7 (2,2)	16 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,9)	10 (3,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 17: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Resmetirom N = 318	Placebo N = 303
MAESTRO-NASH		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	48 (15,1)	55 (18,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (2,2)	14 (4,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,1)	6 (2,0)
Gefäßerkrankungen	4 (1,3)	12 (4,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Resmetirom N = 318	Placebo N = 303
MAESTRO-NASH		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	30 (9,4)	21 (6,9)
Gastrointestinal disorders	10 (3,1)	3 (1,0)
Diarrhoea	5 (1,6)	1 (0,3)
Nausea	3 (0,9)	0 (0)
Abdominal pain	1 (0,3)	1 (0,3)
Vomiting	1 (0,3)	1 (0,3)
Abdominal pain upper	0 (0)	1 (0,3)
Dyspepsia	1 (0,3)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	5 (1,6)	5 (1,7)
Hepatic cirrhosis	5 (1,6)	5 (1,7)
General disorders and administration site conditions	4 (1,3)	3 (1,0)
Fatigue	2 (0,6)	1 (0,3)
Chest discomfort	0 (0)	1 (0,3)
Death	0 (0)	1 (0,3)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0,3)	0 (0)
Prosthetic cardiac valve thrombosis	1 (0,3)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (1,6)	2 (0,7)
Pruritus	1 (0,3)	1 (0,3)
Rash	1 (0,3)	1 (0,3)
Urticaria	2 (0,6)	0 (0)
Hyperhidrosis	0 (0)	1 (0,3)
Psoriasis	1 (0,3)	0 (0)
Nervous system disorders	2 (0,6)	3 (1,0)
Headache	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypoglycaemic coma	1 (0,3)	0 (0)
Neuromyopathy	0 (0)	1 (0,3)
Parkinsonism	0 (0)	1 (0,3)
Cardiac disorders	2 (0,6)	1 (0,3)
Angina pectoris	0 (0)	1 (0,3)
Intracardiac thrombus	1 (0,3)	0 (0)
Ventricular extrasystoles	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Resmetirom N = 318	Placebo N = 303
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	1 (0,3)	2 (0,7)
Arthralgia	1 (0,3)	1 (0,3)
Bone pain	1 (0,3)	0 (0)
Osteitis deformans	0 (0)	1 (0,3)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0,6)	0 (0)
Obesity	2 (0,6)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,3)	1 (0,3)
Bladder transitional cell carcinoma	0 (0)	1 (0,3)
Hepatocellular carcinoma	1 (0,3)	0 (0)
Immune system disorders	0 (0)	1 (0,3)
Anaphylactic shock	0 (0)	1 (0,3)
Infections and infestations	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonia	1 (0,3)	0 (0)
Septic shock	1 (0,3)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,3)	0 (0)
Fall	1 (0,3)	0 (0)
Investigations	0 (0)	1 (0,3)
Hepatic enzyme increased	0 (0)	1 (0,3)
Renal and urinary disorders	1 (0,3)	0 (0)
Renal impairment	1 (0,3)	0 (0)
Vascular disorders	0 (0)	1 (0,3)
Poor venous access	0 (0)	1 (0,3)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		