

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Resmetirom (D-1247)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Januar 2026
von 11:00 Uhr bis 12:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Madrigal Pharmaceuticals EU Limited:**

Herr Löchle
Herr Dr. Bögl
Herr Dr. Simang
Frau Dr. Sauer

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):

Herr Prof. Dr. Tacke

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Angemeldeter Teilnehmender der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes:

Herr Prof. Dr. Schattenberg

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Leberstiftung:

Herr Prof. Dr. Hofmann
Herr Prof. Dr. Wedemeyer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Hohenester
Frau Weber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Simon
Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Scherbinek
Frau Baudisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Schmerbach
Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Lenhard
Frau Dr. Kisseleff

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dyukukha
Frau Nill

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH:**

Frau Dertmann

Herr Erschig

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Herr Miller

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Frau Dr. Nies: Guten Morgen, es ist 11 Uhr, und wir starten mit der Anhörung. Mein Name ist Petra Nies, ich leite die Abteilung Arzneimittel hier in der Geschäftsstelle und vertrete heute Herrn Hecken und Herrn Niemann in dieser Anhörung. Wir befassen uns jetzt mit Resmetirom in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis, MASH, mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose in den Stadien F2 bis F3. Grundlage ist die IQWiG-Nutzen-Bewertung vom 11. Dezember 2025.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind Stellungnahmen eingegangen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Madrigal Pharmaceuticals Limited, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Diabetesgesellschaft, von der Deutschen Leberstiftung, von Herrn Professor Schattenberg vom Universitätsklinikum des Saarlandes, von den Firmen GSK, Rosch, Lilly, Takeda, Böhringer Ingelheim, MSD Sharp & Dohme, Dr. Falk Pharma sowie vom vfa und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Da wir heute ein Wortprotokoll führen, muss ich die Teilnehmerliste durchgehen und bitte Sie, sich kurz zu melden, dass Sie anwesend sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer Madrigal Pharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Löchle, Herr Dr. Bögl, Herr Dr. Simang und Frau Dr. Sauer, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Tacke, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz, für die Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum des Saarlandes Herr Professor Dr. Schattenberg – er ist auch noch nicht da –, für die Deutsche Leberstiftung Herr Professor Dr. Hofmann, für GlaxoSmithKline Herr Hohenester und Frau Weber, für Roche Pharma Frau Dr. Simon und Frau Dr. Luig, für Lilly Deutschland Frau Scherbinek und Frau Baudisch, für Takeda Pharma Frau Dr. Schmerbach und Herr Dr. Kudernatsch, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Lenhard und Frau Dr. Kisseleff, für MSD Sharp & Dohme Herr Dykukha und Frau Nill, für Dr. Falk Pharma Frau Dertmann und Herr Erschig, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Miller sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Löchle (Madrigal Pharmaceuticals): Das mache ich. Guten Morgen alle zusammen! – Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Resmetirom Stellung zu nehmen. Bevor wir Ihnen unsere Sicht auf die Nutzenbewertung erläutern, stelle ich Ihnen kurz meine anwesenden Kollegen vor: Ich sitze hier mit zwei Kollegen. Das sind Herr Michael Simang, Leiter von Market Access bei Madrigal, und Herr Karl Bögl, Leiter der medizinischen Abteilung bei Madrigal International. Zudem hat sich Frau Ann-Kathrin Sauer eingewählt, die maßgeblich die Dossiererstellung verantwortet hat. Mein Name ist Thorsten Löchle. Ich bin Geschäftsführer der Madrigal in Deutschland.

Folgende Punkte sind uns heute wichtig anzusprechen: den Stellenwert von Resmetirom zur Behandlung der MASH, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in unserer Studie MAESTRO-NASH sowie die Patientenrelevanz der primären Endpunkte MASH Resolution Response und Fibrose Response. Zunächst zum Stellenwert: Wir sprechen heute über das Anwendungsgebiet der MASH, also über die Behandlung einer nicht zirrhotischen und nicht alkoholischen Steatohepatitis bei Patienten mit mäßiger bis fortgeschrittener

Fibrose F2 und F3. Die MASH ist eine schwerwiegende Erkrankung, bei der die Risiken für die Patienten in der zunehmenden Beschädigung der Leberzellen liegen, bis diese ihre Funktionstüchtigkeit verlieren. Diese Beschädigung erfolgt durch Fettablagerungen, anschließend Entzündungen und der Narbenbildung, die wissenschaftlich als Fibrose bezeichnet wird. In der weiteren Folge besteht für die Patienten ein hohes Risiko ernsthafter Folgeerkrankungen wie den Leberkrebs, die Notwendigkeit einer Lebertransplantation und eine erhöhte leberbedingte Sterblichkeit.

Bislang gab es keine medikamentöse Therapieoption für diese Patienten. Sie wurden regelhaft zu Lebensstiländerungen, gesünderer Ernährung und körperlicher Bewegung angehalten, um das Voranschreiten hin zu ernsthaften Gesundheitsrisiken zu verzögern. Jedoch sind die Lebensstiländerungen alleine bei den meisten Patienten unzureichend, sodass der zusätzliche Einsatz von Resmetirom als erstes und einziges lebergerichtet wirksames Arzneimittel eine bedeutsame Innovation für die Patienten darstellt. Resmetirom verbessert den intrahepatischen Schilddrüsenhormonhaushalt maßgeblich und revitalisiert damit den hepatischen Fettstoffwechsel. Als Folge dieses Wirkprinzips kommt es zu einer Verbesserung der Entzündung, der Verfettung und der Vernarbung in der Leber. Somit konnten wir bei den Patienten eine Umkehr der Leberschäden bzw. ein Aufhalten der Krankheitsentwicklung durch eine Resmetirom-Behandlung klinisch nachweisen. Dies hat dazu geführt, dass die EMA Resmetirom als wichtigen Beitrag zur öffentlichen Gesundheit benannt hat und in der aktuellen Leitlinie der DGVS bereits die Behandlung mit Resmetirom empfohlen wird.

Nun zur Umsetzung der zVT: Der GBA definierte eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten als zVT. Mit unserer Zulassungsstudie MAESTRO-NASH wurde diese optimierte Therapie für alle Studienteilnehmer adäquat umgesetzt. Schon das Studienprotokoll rückte die Versorgung und das Wohlbefinden der Patienten explizit in den Vordergrund. Zudem wurden häufig Therapieanpassungen vorgenommen und eine große Bandbreite an Arzneimitteln zur Behandlung der Komorbiditäten eingesetzt. Darüber hinaus untermauert der Vergleich unserer Studienpatienten mit deutschen Registerdaten, dass die Versorgung unserer Patienten dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Aus Sicht von Madrigal erfüllt die Studie MAESTRO-NASH somit die Anforderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und bietet eine solide Grundlage für die Begründung eines Zusatznutzens.

Anschließend eine Bemerkung zu den Endpunkten: Wir sind den Vorschlägen der IQWiG-Nutzenbewerbung gefolgt und haben die Dossieranalysen mit gepoolten Resmetirom-Daten noch einmal wiederholt und mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Diese neuen Ergebnisse bestätigen jene im Dossier gezeigten Ergebnisse und beschreiben eine sehr gute Wirksamkeit von Resmetirom gegenüber der zVT.

Zur Patientenrelevanz bleibt festzuhalten, dass das Aufhalten des Fortschreitens der Fibrose und die Reduzierung des Risikos der Patienten für schwerwiegende Folgekomplikationen im Zentrum der therapeutischen Zielsetzung in der Indikation MASH stehen. Hierbei wurde der Zusammenhang einer fortschreitenden Vernarbung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der leberbedingten Sterblichkeit schon mehrfach wissenschaftlich belegt und metaanalytisch zusammengefasst. Zudem profitieren sie nachweislich von einer Verbesserung der Fibrose und einer Rückbildung krankheitsbedingter Veränderungen der Leber, wie wir sie mit Resmetirom in der Studie gezeigt haben. Insgesamt sind daher aus Sicht von Madrigal die primären Endpunkte MASH Resolution Response und Fibrose Response grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen und für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine sehr deutliche Verbesserung des Lebergewebes durch die Behandlung mit Resmetirom bei gleichzeitig sehr gutem Verträglichkeitsprofil gegenüber Placebo. Infolgedessen halten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Resmetirom für gerechtfertigt. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion und beantworten sehr gerne Ihre Fragen.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Löchle, für die Einführung. – Ich möchte die Fragerunde mit einer Frage zur Behandlung der Komorbiditäten eröffnen. Welche Therapien werden zur Behandlung der Komorbiditäten von MASH vorrangig eingesetzt, und welchen Stellenwert nehmen dabei insbesondere die GLP-1-Agonisten und die Statine ein? Gerne auch die Kliniker dazu. – Herr Tacke und dann Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Mein Name ist Frank Tacke. Ich melde mich aus der Charité, bin da der Direktor für Hepatologie und Gastroenterologie und war an der Leitlinienerstellung beteiligt. Sie bringen einen wichtigen Punkt auf, dass wir bei einigen Komorbiditäten Medikamente zur Verfügung haben, die sich auch positiv auf die Lebergesundheit auswirken. Daher ist es aus unserer Sicht enorm wichtig, dass man dies erlaubt und berücksichtigt und auch im Management der Patientinnen und Patienten macht. Dazu gehören zum Beispiel die Statine, die nicht nur die Blutfette gut einstellen, sondern vermutlich die Progression gerade in fortgeschrittenen Lebererkrankungen insgesamt ein wenig abmildern können. Zumindest gibt es dazu Beobachtungsdaten aus Bevölkerungsstudien. Das andere sind die GLP-1-Rezeptor-Agonisten, die einen sehr positiven Gewichtseffekt haben.

Bei der Studie von Madrigal, muss man sagen, mussten die Patientinnen und Patienten auf den Medikamenten vorher stabil eingestellt sein. Das ist, glaube ich, total nachvollziehbar. Ich fand es sehr positiv, dass GLP-1-Rezeptor-Analoga erlaubt waren, genauso SGLT2-Hemmer, die in der Diabetestherapie und Herzinsuffizienztherapie enorm wichtig sind und einen positiven Gewichtseffekt haben. Ich glaube, um die 15, 20 Prozent der Betroffenen waren mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten eingestellt. Das ist sicherlich mehr als zu der Zeit in Deutschland damit behandelt wurden, weil vor allen Dingen in den USA, glaube ich, Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Insofern denke ich, dass die Vergleichstherapie gut gewählt und erfüllt wurde, insbesondere, dass es erlaubt war. Viele der MASH-Studien haben diese Medikamente, die auch einen positiven Einfluss auf die MASH haben können, von vornherein ausgeschlossen. In der Madrigal-Studie war es so, dass die stabil eingestellt sein mussten, was, glaube ich, wichtig ist. Wenn ich die Ausführungen richtig verstanden habe, ist es trotzdem bei einem erheblichen Teil der Betroffenen zu einer Anpassung von Medikamenten der Co-Begleiterkrankungen gekommen, was, glaube ich, auch der klinischen Praxis entspricht, dass man das ab und zu einmal anpasst, aber eine stabile Medikation nicht irgendwie bei jedem Besuch beim Internisten umgeschmissen wird. Aus meiner Sicht ist es positiv zu bewerten, dass GLP-1-Rezeptoranaloga und Statine bei einer großen Zahl der Betroffenen eingesetzt wurden.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank für die Einschätzung, Herr Professor Dr. Tacke. – Herr Professor Dr. Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich schließe mich vollumfänglich den Aussagen von Herrn Tacke an und ergänze sie darum, dass auch die Dosierung der GLP-1-Rezeptor-Agonisten eigentlich den Standarddosierungen bei Typ-2-Diabetes entsprochen hat, sodass man sagen kann, dass die Komorbiditäten hier mit dieser Substanzgruppe adäquat behandelt wurden. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass der Wirkmechanismus von Resmetirom auf Leberfibrose ein anderer Wirkmechanismus ist, als der, den GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf den Leberstoffwechsel und auf die Fibrose-Entwicklung der Leber haben. Hier gibt es vor allem Daten zu Semaglutid, die eine gewisse Verbesserung der Leberfibrose zeigen. Aber aus Grundlagen wissenschaftlicher und klinischer Sicht sind die Effekte der GLP-1-Rezeptor-Agonisten und von Resmetirom hier über unterschiedliche Wirkmechanismen erklärt.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Professor Dr. Gallwitz. – Herr Professor Wedemeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (Deutsche Leberstiftung): Ich möchte kurz ergänzen, dass wir als Ärztinnen und Ärzte, wenn wir neue Medikamente einsetzen, den ganzen Patienten sehen und eine optimale Therapie aller Komorbiditäten durchführen müssen. Aber umgekehrt

kann man nicht sagen, dass alle Patienten, die im Label eine Indikation oder im Label für Resmetirom wären, 100 Prozent mit GLP-1-Agonisten behandelt werden müssen. Da muss man die Real World sehen. Wir haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir im deutschen SLD-Register mit Cut-off Sommer 2025 eine GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Therapie von 25 oder 28 Prozent in der Größenordnung hatten, und nicht 60 oder 70 Prozent. Damit ist man von den Daten, die in den Zulassungsstudien sind, gar nicht mehr so weit entfernt oder im gleichen Range, dass es praktisch Real World ist. Die anderen Punkte haben Herr Tacke und Herr Gallwitz gesagt, die ich unterstütze.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Wedemeyer. – Ich gebe die nächste Frage an Frau Hager ab.

Frau Hager: Vielen Dank für diese Ausführungen. Das waren Punkte, die auch uns interessiert haben. Ich habe noch zwei ergänzende Fragen, einmal zu den Statinen. Sie sind noch nicht darauf eingegangen, dass im Vergleichsarm genauso wie im Interventionsarm die Eskalation der Statine nicht erlaubt war. Im Interventionsarm waren Statine aufgrund der Pharmakokinetik von Resmetirom nicht maximal eskalierbar, die einen Einfluss auf die Statine hat. Der pU führt aus, dass er davon ausgeht, dass die Behandlung von Dyslipidämien im Interventionsarm trotzdem sichergestellt war. Im Vergleichsarm war es aber auch nicht erlaubt, die Statine, wie es in den Leitlinien empfohlen wird, bei Bedarf bis zur maximal tolerierten Dosis zu eskalieren. Dazu würde uns die klinische Einschätzung interessieren.

Dann wollte ich gerne noch einmal nachhaken: Herr Professor Wedemeyer, Sie haben gerade erwähnt, dass GLP-1-Rezeptoragonisten, wenn ich Sie richtig verstanden habe, in der Versorgung hier im Anwendungsgebiet bei Personen, bei denen es indiziert ist, im Anteil von 25 bis 28 Prozent eingesetzt werden. Da würde uns interessieren, ob das auf Ihre Klinik zutrifft oder ob die anderen das auch bestätigen können. Uns würde auch der Anteil der Personen im Anwendungsgebiet interessieren, die SGLT-2-Inhibitoren erhalten.

Frau Dr. Nies: Herr Wedemeyer, auch wenn die Meinung der anderen Experten gefragt war, dürfen Sie als erster antworten. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (Deutsche Leberstiftung): Erstens. Das Register, von dem ich besprochen habe, ist ein Register, das 30 Zentren in Deutschland betrifft. Es sind primär Patienten, die sich entweder an Universitätskliniken, aber insbesondere auch in Schwerpunktpraxen vorstellen, die sich mit Leber beschäftigen. Da kann Herr Hofmann vielleicht den Hintergrund erklären. Das ist jetzt nicht nur MASH und da hochselektiv. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt, die Kollegen können dann zu den Statinen ergänzen, was die Dosis angeht: Wir wissen, und empfehlen in unseren HCC-Leitlinien zum Beispiel, dass Statine einen positiven Effekt auf die Lebergesundheit haben können. Aber der Dosiseffekt ist in diesen ganzen Studien, in den retrospektiven Studien, nie so genau aufgeführt worden. Dann müsste man sogar noch weiter ins Detail schauen, Lipophile versus Hydrophile, Statine, etc. Statine empfehlen wir, Komorbidität, aber im Real-World-Setting, um die kardiovaskulären Risikofaktoren zu senken. Das primäre Ziel der Statine ist nicht, eine Lebergesundheit sicherzustellen. Umgekehrt sagen die Leitlinien auch ganz klar, ohne eine existierende Virushepatitis oder Fettleberhepatitis gibt es keine Indikation, Statine nur dafür einzusetzen, ohne ein entsprechendes Risikoprofil, was die Lipoproteine angeht.

Frau Dr. Nies: Danke schön, Herr Wedemeyer. – Herr Professor Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (Deutsche Leberstiftung): Mein Name ist Hofmann. Ich bin niedergelassener Gastroenterologe und Geschäftsführer der Leberstiftung GmbH und Mitinitiator des Deutschen Fettleberregisters, das wir seit ungefähr acht Jahren in anderer Form und seit ungefähr fünf bis sechs Jahren in der laufenden Form betreiben. Die Frage nach der Durchdringung von den GLP-1-Agonisten in Deutschland ist es extrem interessant für uns gewesen, dass wir vor acht Jahren noch eine Durchdringung hatten, die ungefähr 15, 16 Prozent war. In unserem Register haben ungefähr 60 Prozent der Teilnehmer mit einer

MASH gleichzeitig einen Diabetes, was ziemlich genau die Fragen oder die Zahlen abbildet, die wir international aus westlichen Ländern kennen. Wir sehen, wenn wir Datenzüge machen, die eher in die Jetztzeit kommen, wie Professor Wedemeyer sagte, der letzte Datenzug Mitte letzten Jahres, dass die Durchdringung von GLP-1- und SGLT2-Inhibitoren steigt, aber mitnichten so ist, wie wir uns das alle wünschen würden. Das heißt, wir sind gewachsen von einem Bereich von ungefähr 15, 16 Prozent in einen Bereich, der kurz unter 30 Prozent liegt. Natürlich ist das ein Moving Field, aber wenn wir das mit den MAESTRO-Daten der Kontrollgruppe vergleichen, würde man sagen, dass sich das mit unseren Analysen ziemlich gut deckt.

Frau Dr. Nies: Danke schön, Herr Hofmann. – Herr Professor Tacke, bitte.

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Ich wollte zu Professor Wedemeyer kurz ergänzend klarstellen, die Statine selbst haben keinen Effekt auf Steatose oder Fibrose. Da gibt es wirklich viele Untersuchungen. Das ist auch sehr naheliegend, weil wir diese Substanzen schon seit vielen Jahren haben. Wir empfehlen es nur zur Kontrolle der kardiometabolischen Risikofaktoren, zur Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität. Es gibt die positiven Langzeitdaten, dass das Leberkrebsrisiko und vielleicht die Zirrhoseprogression im Sinne einer portalen Hypertension in einer Gruppe von Menschen, die Statine einnimmt, niedriger sind versus die, die keine einnimmt. Aber ein Dosiseffekt ist tatsächlich nicht gezeigt. Wir wissen, dass auch Statine selbst zur Behandlung der Leberzirrhose – Zum Verhindern von Komplikationen gibt es eine negative Studie. Wenn man das randomisiert, kontrolliert überprüft, dann haben die Statine unselektiv eingesetzt keinen Effekt, sodass wir sagen, wichtig zur Behandlung der Komorbidität, wahrscheinlich auch besser, als keine Statine einzunehmen. Aber die Gruppe, die sozusagen nicht hochdosiert wurde, hat aus meiner Sicht keinen erkennbaren Nachteil, zumal nicht über dieses eine Jahr, in dem die Studie gelaufen ist.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Tacke. – Herr Bögl, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Bögl (Madrigal Pharmaceuticals): Ja. Ich wollte ergänzend hinzufügen, die Tatsache für die niedrige Dosierung der Statine liegt darin begründet, dass die Verstoffwechslung der Statine und von Resmetirom über den selben Cytochrom-Metabolismus abläuft. Deshalb empfehlen wir auch laut Fachinformation eine Dosisreduktion von Statinen, falls nötig. Das wurde im Studienprotokoll so vorgesehen und auch für Placebopatienten aufgrund der Verblindung letztlich so durchgeführt. Wir haben allerdings im Verlauf keine negativen Effekte gesehen, auch in der Placebogruppe mit dieser angepassten Dosierung.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Hager: Ich würde gerne noch einmal zu den SGLT2-Inhibitoren nachhaken. Haben Sie dazu in der Studie eventuell auch Zahlen? Es wurden, glaube ich, um die 11 bis 17 Prozent der Teilnehmenden mit SGLT2-Inhibitoren behandelt. Wie sieht es dort in Deutschland aktuell aus?

Frau Dr. Nies: Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (Deutsche Leberstiftung): Man würde es fast parallel nennen, dass das vor fünf, sechs Jahren, als wir Datenzüge gemacht haben, sehr ähnlich war wie die Zahl der GLP-1-Agonisten, und im ähnlichen Rahmen steigt das an. Ich bin kein Diabetologe, aber ich glaube, der Kollege der Diabetesgesellschaft kann bezeugen, dass die empfohlene Leitlinientherapie, die Durchdringung, mit den Jahren wächst. Der Anteil der SGLT2-Inhibitor-Patienten hat sich in fünf Jahren ungefähr verdoppelt. Wir sind im Register in einem Bereich von ungefähr 25 bis 30 Prozent.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Hofmann. – Herr Professor Gallwitz, können Sie das bestätigen?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich kann das voll und ganz bestätigen.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Hager, Ihre Frage ist beantwortet. Frau Preukschat hat eine Frage zu den Statinen, danach hat Herr Telchow das Wort. Bitte, Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Weil wir jetzt schon so tief in der Diskussion der einzelnen Co-Medikationen sind, wollte ich gerne noch einen Aspekt anmerken. Uns ist aufgefallen, dass man wenn man auf die LDLC-Verlaufswerte schaut, sieht, dass die in beiden Gruppen zu Baseline etwa so bei den 100 Milligramm pro Deziliter starten. Dann sieht man, das Erwartete im Resmetirom-Arm, dass wir dann zu Woche 52 unter die 80 kommen und im Vergleichsarm aber nur eine ganz geringfügige Absenkung haben. Bei 95, 96 Milligramm pro Deziliter liegen wir dann zu Woche 52 und dass wir uns schon gefragt haben, ob bei dem Patientenkollektiv, das wir in der Studie haben, wo doch abschätzbar ein großer Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und dann mit einem entsprechenden Zielwert unter 70 wahrscheinlich enthalten ist, ob dort nicht doch durch höhere Statindosierungen, Ezetimib etc. eine deutlichere Absenkung hätte erreicht werden können.

Ich gebe aber den Klinikern recht, dass das wahrscheinlich für diese Auswertung, die wir im Moment betrachten, zu Woche 52 von untergeordneter Bedeutung ist, aber dann auf die sehr interessanten Auswertungen, auf die wir alle warten, zum Monat 54 im Hinblick auf das Gesamtüberleben, kardiovaskuläre Mortalität, wahrscheinlich noch einzuordnen wäre. Da sind wir nach wie vor nicht ganz überzeugt, dass hier hinsichtlich der Dyslipidämie eine ausreichend optimierte Standardtherapie vorlag. Auch in Bezug auf die Vergleichbarkeit mit dem SLD-Register haben wir einige Zweifel, weil wir schon sehen, dass die Patienten in der Studie tendenziell mehr Komorbiditäten aufwiesen als die Patienten in der Registerkohorte. Beispielsweise Typ-2-Diabetes haben wir da fast 70 Prozent in der Studienpopulation, in der Registerkohorte 50 Prozent. Das würden wir noch einmal zu bedenken geben.

Anschließend würde ich gerne die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen: Was war beispielsweise mit Patienten, bei denen im Studienverlauf, also innerhalb dieser 52 Wochen, eine Diabetes oder auch eine andere Komorbidität, aber das Wichtige ist uns hier die Diabetes, diagnostiziert wurde? Wurde bei diesen Patienten dann eine Therapie beispielsweise mit GLP-1-Wirkstoffen eingeleitet?

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Simang, Sie haben schon vorher gemeldet. Können Sie die Frage übernehmen?

Herr Dr. Simang (Madrigal Pharmaceuticals): Ja, gerne. Patienten, die während der Studie eine Komorbidität entwickelt haben, wurden entsprechend neu behandelt. Das heißt, im Protokoll war explizit festgelegt, dass die Patientenversorgung und das Wohlbefinden der Patienten stets an erster Stelle stehen. Das heißt, bei neuen Komorbiditäten wurde in Absprache des Studienarztes mit dem niedergelassenen Arzt die notwendige medikamentöse Therapie gestartet. Insgesamt sind die Komorbiditäten aller Patienten daher mit einer optimierten Standardtherapie behandelt worden.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Simang. – Herr Professor Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Das ist eine alte Meldung von mir. Entschuldigung.

Frau Dr. Nies: Kein Problem. Gibt es ansonsten noch Meldungen zu den Fragen von Frau Preukschat? – Bitte, Herr Bögl.

Herr Dr. Bögl (Madrigal Pharmaceuticals): Ich wollte noch kurz zu der Wirkung von Resmetirom auf die Plasma-LDL-Spiegel ergänzen: Diese Wirkung ist weit beschrieben bekannt. Wir haben das auch in der Studie gesehen. Die LDL-Wirkung war als sekundärer Studienendpunkt definiert und wurde auch statistisch signifikant erreicht. Tatsächlich ist es über einen LDL-Rezeptor-abhängigen und -unabhängigen Mechanismus in Hepatozyten bekannt, dass die Plasma-LDL-Spiegel unter Therapie sinken. Genau das hat man in der Studie gesehen und gezeigt.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, – Herr Professor Wedemeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (Deutsche Leberstiftung): Vielleicht noch ganz kurz: Frau Preukschat, Sie haben die entscheidenden Punkte aufgebracht, die uns in der Klinik täglich umtreiben. Ich wollte hier nur noch zwei Punkte erwähnen. Das eine ist, dass wir auch einen Effekt auf das Lp(a) haben, was langfristig einen Effekt haben kann. In der Tat müssen wir die langzeitkardiovaskulären Outcome-Daten abwarten. Aber auch hier, und das kann vielleicht Madrigal sagen, wie häufig die Begleitmedikationen im Verlauf wirklich umgestellt wurden. Patienten sind in der Studie, da gibt es ein Protokoll, man darf irgendwie keine Dosis machen, aber dass wir da trotzdem nicht unseren Verstand ausschalten. Dass das dann entsprechend angepasst wird, erwarte ich von meinen Mitarbeiterinnen, von mir selber, aber auch von Menschen im Register.

Das Zweite ist zu den Registerdaten: Ja, jetzt kann man eine Prozentzahl sagen, 50 versus 70 Prozent oder GLP-1, was weiß ich, 27 versus 16 Prozent in den Sachen. Da gibt es die entsprechenden Unterschiede. Ich möchte aber hervorheben, dass das Register per se schon eine entsprechende Selektion ist. Das sind Menschen, die uns von Allgemeinmedizinern, von Diabetologen zugewiesen wurden und damit in einer besonderen Überwachung sind. Trotzdem sind wir nur bei diesen 25, 27 Prozent von den entsprechenden Co-Medikationen. Deshalb glaube ich, ist das schon, wenn man den natürlichen Verlauf in Deutschland ansieht, eine ziemlich gute Population, und die Grunddaten, auch wenn da vielleicht Teilunterschiede sind, sind für mich schon mit allem vergleichbar. Aber Madrigal, wie oft ist das eigentlich angepasst worden? Das ging mir gerade durch den Kopf, als Frau Preukschat das sagte.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Simang, bitte.

Herr Dr. Simang (Madrigal Pharmaceuticals): Ich hatte vorhin erwähnt, dass im Protokoll schon festgelegt worden ist, dass die Patienten immer an erster Stelle stehen sollen. Dementsprechend wurde im Verlauf der Studie diese Medikation, wenn es denn notwendig gewesen ist, entsprechend angepasst. Wir sehen innerhalb der ersten 52 Wochen recht viele Anpassungen. Als Beispiel seien hier die Diabetespatienten genannt, von denen mehr als jeder zweite eine Therapieanpassung innerhalb der ersten 52 Wochen erfahren hat. Davon abgesehen muss man berücksichtigen, dass auch die Bandbreite der eingesetzten Therapeutika sehr groß ist. Gerade im Bereich Diabetes sehen wir aus diesen Therapiealgorithmen, nahezu alle Substanzklassen, die hier aufgeführt werden, sind in der Studie entsprechend angewendet worden. Wir sind sehr überzeugt davon, dass die Patienten ordentlich auf ihre Komorbiditäten eingestellt worden sind und dass die optimierte Standardtherapie im Laufe der Studie entsprechend weitergeführt worden ist.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Dazu noch einmal Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Es ist richtig, dass der Hersteller mit seiner Stellungnahme umfangreiche Daten zu dem Anteil der Patienten mit Therapieanpassungen im Studienverlauf vorgelegt hat, die wir in einem denkbaren möglichen Addendum dann aufbereiten würden. Diese Angaben sind bezogen auf Patienten mit einer Erkrankung bereits zu Baseline. Daher rührte auch meine Frage, was beispielsweise mit Patienten ist, bei denen im Studienverlauf erst ein Diabetes diagnostiziert wurde. Dazu fehlen uns noch Angaben. Ich habe den pharmazeutischen Unternehmer vorhin so verstanden, dass bei der Diagnose eines Diabetes eine Therapie, und da möchte ich jetzt noch einmal nachhaken, mit GLP-1-Agonisten eingeleitet wurde, trotz dessen, dass im Studienprotokoll diese Initiierung einer GLP-1-Therapie eigentlich innerhalb der ersten 52 Wochen verboten war. Ich habe aber vorhin herausgehört, dass das trotzdem gemacht wurde. Ich vermute, das waren dann Protokollverletzer. Dazu würde ich gerne noch weitere Informationen erhalten.

Frau Dr. Nies: Herr Dr. Bögl, bitte.

Herr Dr. Bögl (Madrigal Pharmaceuticals): Tatsächlich war es gestattet, in den 52 Wochen der verblindeten Therapiephase eine neue Therapie zu initiieren. Das gilt für Diabetiker, für

Dyslipidämien, auch für Hypertonie. Insgesamt waren die Zahlen relativ gering, ich glaube, 30 Patienten neu initiierte Diabetestherapie, ungefähr 15 Patienten mit neuer Dyslipidämie-Therapie. Auch GLP-1 war gestattet. Allerdings ist das über die 52 Wochen noch mit einer 30-tägigen Nachbeobachtungsphase möglich gewesen. Deshalb können wir nicht genau sagen, wie groß der Anteil der Patienten war, die in dieser 30-tägigen Phase eine neue Initiierung hatten. Grundsätzlich war eine neue Initiierung möglich und vorgesehen.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Preukschat, nehmen Sie das so hin?

Frau Preukschat: Ja, genau. Vielen Dank für diese Aufklärung. Wir hatten tatsächlich das Studienprotokoll so verstanden, dass eine Initiierung einer Therapie mit GLP-1 in den ersten 52 Wochen nicht erlaubt war. Aber wir nehmen diese Information jetzt so zur Kenntnis.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Telchow, bitte.

Herr Telchow: Mein Fragenkatalog hat sich mittlerweile etwas reduziert. Aber vielleicht noch einmal zum Nachhaken an die Kliniker: Wie beurteilen Sie in der Praxis, ob eine Begleittherapie von Begleiterkrankungen oder auch von, wenn Sie aus Diabetessicht oder Diabetologensicht auf die Diabetiker schauen, ausreichend ist, ob sie sinnvoll ist oder geändert werden muss? Das zum einen. Zum anderen – vielleicht haben Sie die Daten in den Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmens sichten können –, ob die Therapien tatsächlich soweit adäquat eingeschätzt werden können. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Frau Dr. Nies: Herr Tacke, bitte.

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Ich kenne die Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmens nicht. Von daher kann ich das im Detail nicht beantworten. Ich finde, Ihre Frage und die Frage von Frau Preukschat gehen in die richtige Richtung. Die Population, die wir in der Studie hatten, war total angereichert für Komorbiditäten. Die mussten, glaube ich, mindestens drei Komorbiditäten haben. Natürlich sehe ich, dass das eine Risikopopulation ist, die zum Beispiel einen Diabetes neu entwickelt. Aber wenn jemand ein Diabetes neu entwickelt, den wir sehr früh detektieren würden, weil wir vorher keinen hatten, die in vierwöchentlichem Abstand in der Studienambulanz sind, würde man den höchstwahrscheinlich sowieso erst einmal mit Metformin behandeln, bevor man zum GLP-1-Rezeptor-Analogon greift. Von daher glaube ich, die Einschätzung der Kontrolle der Komorbiditäten war unter den Studienbedingungen sicherlich besser als unter Real World, weil wir ständig Blutdruck erhoben haben. Die Charité war als Studienzentrum beteiligt.

Natürlich hat man die Blutfette und den aktuellen HbA1c gehabt. Das heißt, ich würde eher erwarten, dass die Anpassung der Medikation häufiger stattgefunden hat, als das im Alltag sonst stattfindet. Sie haben vollkommen recht. Das war eine Population, die wahrscheinlich kränker oder durch metabolische Begleiterkrankungen stärker belastet ist, als wir das im SLD-Register reflektieren. Aber auf der anderen Seite, glaube ich, waren die auch enger überwacht und hatten Anpassungen der Blutdruckmedikation, der Medikation bei Dyslipidämie oder auch vielleicht einen Neubeginn von Metformin, weil man schon sehr früh sieht, dass eine Glucosetoleranzstörung in Richtung Diabetes geht. Ich glaube, ich würde erwarten, dass es unter den Studienbedingungen eher sogar etwas günstiger war, als wir das im Alltag realisieren können.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Telchow, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Telchow: Im Prinzip ja. Mit der Stellungnahme hat der pU einen Verlauf für die LDLC-Werte und für die HbA1C-Werte nachgereicht, der relativ gleichförmig, sozusagen waagerecht verläuft. Wären das für Sie adäquate Beurteilungskriterien, oder haben Sie in der Praxis weitere Kriterien, die Sie da einsetzen würden?

Frau Dr. Nies: Herr Tacke, möchten Sie die Frage beantworten?

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Ja, genau. Ich glaube, die Stabilität, dass man sieht, keine Verschlechterung, wäre sicherlich das, was man innerhalb der Grenzen anstrebt, die man gesetzt hat. Ich stimme Frau Preukschat zu, dass man sich überlegen muss, waren wir beim Studieneinschluss eigentlich mit dem LDL-Ziel streng genug usw.? Aber auf der anderen Seite ist es, glaube ich, aus der vielleicht allgemeinen internistischen, hepatologischen Sicht so, dass man sagt, wir würden auf jeden Fall eine Verschlechterung der Werte unter allen Umständen vermeiden wollen und da gegensteuern.

Herr Telchow: Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Könnten Sie vielleicht sagen, wie viele der Patienten kardiovaskulär vorerkrankt waren, die eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung hatten, weil nur in diesen Fällen Diabetiker eine Kombination von Metformin und GLP-1- oder SGLT2-Inhibitoren bekommen sollen? Wie viel Prozent der Patienten, der Diabetiker, hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung? Das ist die Frage.

Frau Dr. Nies: Ich nehme an, die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Bickel: Ja, genau.

Frau Dr. Nies: Herr Bögl, bitte.

Herr Dr. Bögl (Madrigal Pharmaceuticals): Die Gesamtpopulation hatte insgesamt ein intermediäres Risiko. Ein Großteil der Patienten hatte keine schwerwiegenden kardiovaskulären Vorerkrankungen. Wir haben im Studienverlauf innerhalb der 52 Wochen lediglich drei kardiovaskuläre Ereignisse gesehen, auch ein weiteres Indiz dafür, dass es ein Patientenkollektiv mit intermediärem Risiko umfasste.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Genauer geht es nicht? Mir geht es wirklich um den Prozentsatz der Patienten, die Diabetes hatten und zusätzlich kardiovaskulär vorerkrankt waren.

Herr Dr. Bögl (Madrigal Pharmaceuticals): Diese Frage müssten wir mitnehmen und nachreichen. Die Zahl habe ich im Moment nicht parat.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Tacke, möchten Sie zur Frage von Frau Bickel ergänzen?

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Ich finde die Frage von Ihnen, Frau Bickel, super. Ich fürchte, dass das ein wenig eine Definitionssache ist. Fast alle hatten einen arteriellen Hypertonus, eine Fettstoffwechselstörung, was uns, glaube ich, im Alltag – Herr Professor Gallwitz kann das vielleicht bestätigen – in der Diabetologie dazu bringt zu sagen, es besteht ein kardiovaskuläres Risiko ohne – und da hat Herr Bögl recht – dass wir zum Beispiel eine koronare Herzerkrankung oder eine Herzinsuffizienz nachgewiesen haben. Wir sind da, glaube ich, in einem Graufeld der Definition, wo man sagt, die Verordnungspraxis ist: Bei starkem kardiovaskulären Risiko wird der GLP-1-Rezeptor-Agonist eingesetzt.

Die Frage, die Sie gestellt haben, könnte man überspitzt so sagen: Wie viele hatten schon eine manifeste Herzerkrankung? Der Anteil wird, glaube ich, relativ niedrig sein. Der Anteil der kardiometabolischen Risikofaktoren ist in der Gruppe extrem hoch, sodass formal vielleicht ein Impuls da sein könnte, ein GLP-1-Rezeptor-Analogon zu verschreiben.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Professor Gallwitz und Herr Professor Hofmann haben sich auch dazu gemeldet. Bitte, Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich kann die Aussagen von Herrn Tacke nur bestätigen. Es ist auch so, dass auf der Liste der Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung die Definition und die Grenzwerte in der nationalen Versorgungsleitlinie eigentlich unscharf gehalten sind. Es steht da nur „arterielle Hypertonie“ oder Dyslipidämie ohne genaue Cut-

Offs. Insofern schätze ich, dass der Anteil der Patienten, die einen Diabetes und ein sehr hohes oder mittleres kardiovaskuläres Risiko hatten, sehr hoch war.

Ich möchte auf der anderen Seite darauf hinweisen, dass es für GLP-1-Rezeptor-Agonisten und für SGLT2-Inhibitoren auch für die Diabetesbehandlung Indikationen gibt, wenn Metformin alleine nicht ausreicht, um das glykämische Therapieziel zu erreichen, wenn es ein wichtiges Therapieziel ist, Hypoglykämien und weitere Körpergewichtszunahme zu vermeiden, dass man dann durchaus diese beiden Substanzgruppen in Kombination mit Metformin auch als duale oder Dreifachtherapie zur Diabetesbehandlung zur Glykämiekontrolle einsetzen kann.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Gallwitz. – Herr Professor Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (Deutsche Leberstiftung): Ich wollte zu dem Thema kardiovaskuläre Erkrankungen aus dem deutschen Register berichten, also Real Life. Möglicherweise hilft das ein wenig bei der Einstufung. Wir haben Patienten, die vielleicht etwas weniger kardiometabolische Risikofaktoren haben, und die Anzahl von einer definierten kardiovaskulären Erkrankung war ungefähr unter 10 Prozent, da aber vielleicht noch ein kleines Detail auch mit der Frage nach den SGLT2-Inhibitoren, dass wir im täglichen Leben doch sehen, dass vor allen Dingen die Kardiologen diese Therapie sehr ernst nehmen, sodass wir hier noch eine andere Berufsgruppe haben, die vielleicht noch eher nach SGLT2 blickt als die Diabetologen und die allgemeinen Internisten. Meine zwei Punkte: unsere Zahl im deutschen Register unter 10 Prozent kardiovaskuläre Erkrankungen, und wir sehen SGLT2-Inhibitoren häufig durch die Kardiologen getrieben.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Hofmann. – Frau Bickel, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Bickel: Nein, nur einen kurzen Kommentar: Herr Professor Gallwitz wird es auch wissen. Die zVT oder die zweckmäßig Vergleichstherapie, die der G-BA bei der Diabetestherapie bestimmt, also in der Kombination Metformin plus SGLT2- oder Metformin plus GLP-1-Analoga, ist bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Um irgendwie herauszubekommen, wie viele Patienten wirklich eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung hatten, spielt auch der Anteil dieser verwendeten GLP-1-Analoga und SGLT2-Inhibitoren in dieser Studie eine Rolle, um das einzuschätzen zu können. Deshalb habe ich gezielt nach dieser manifester kardiovaskulären Erkrankung gefragt, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga bestimmt hat.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Okay, danke.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Simang, haben Sie dazu eine Ergänzung? Danach gebe ich Frau Hager noch einmal das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Simang (Madrigal Pharmaceuticals): Ich wollte quasi kurz die Rolle rückwärts machen und zu den GLP-1-Inhibitoren, die in der Studie angewendet worden sind, für Klarheit sorgen. Es ist so: Wenn ein Patient vor Studieneinschluss schon auf einem GLP-1-Inhibitor eingestellt gewesen ist, durfte er den weiterverwenden. Das ist das eine. 22,4 Prozent der Patienten mit Diabetes sind bereits auf einen GLP-1-Inhibitor eingestellt gewesen. Das andere ist, dass vorhin erwähnt wurde, dass während der Studie, während der ersten 52 Wochen, vereinzelt Patienten auf einen GLP-1 eingestellt worden sind. Das ist auch quasi mit unserem Protokoll vereinbar, da im Protokoll steht, dass die Versorgung und das Wohlbefinden der Patienten an erster Stelle stehen müssen. Das heißt, wenn es wirklich notwendig gewesen ist, einen GLP-1-Inhibitor zu geben, dann konnte das auch in den ersten 52 Wochen der Studie geschehen. Das ist nur in vereinzelten Fällen der Fall gewesen. Das sind 16 Patienten, 10 im Kontrollarm, 6 im Resmetirom-Arm, sodass wir überzeugt davon sind, dass die Patienten adäquat behandelt wurden, je nachdem, was sie benötigt haben.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Simang. – Ich nehme an, das war an Frau Preukschat gerichtet. Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich habe eine Frage zur bedingten Zulassung. Im EPAR wird dazu ausgeführt, an welchen Punkten die Datenlage noch nicht ausreichend ist, um Wirksamkeit und Sicherheit abschließend oder ausreichend zu beurteilen. Mich würde interessieren, was das in der Praxis bedeutet. An welchen Stellen ist aus klinischer Sicht die Datenlage noch nicht ausreichend? Im EPAR wird beispielsweise auf eine mögliche Hepatotoxizität eingegangen. Es wäre für uns interessant zu wissen, welche Punkte da aus klinischer Sicht relevant sind.

An den pU: Es wurde darauf hingewiesen, dass der finale Datenschnitt der MAESTRO-NASH-Studie zu Monat 54 noch aussteht. Wann rechnen Sie mit diesem? Januar 2027 findet man, glaube ich, bei Clinical Trials. Ist das aktuell? Das ist die zweite Frage zur bedingten Zulassung.

Frau Dr. Nies: Herr Tacke zu der ersten Frage, bitte.

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Vielen Dank für die Frage. Die hat uns auch bewegt, als wir uns in der Leitliniengruppe Gedanken darüber gemacht haben, für wen wir dieses neue Medikament gerne einsetzen würden. Was für uns bei der Analyse der Daten total entscheidend ist, ist der Rückgang der Leberfibrose, weil wir nach allem, was wir aus anderen Lebererkrankungen wissen, was wir über den natürlichen Verlauf der MASLD wissen und was wir auch über erfolgreiche Interventionen der MASLD wissen, ist der Rückgang der Leberfibrose das Entscheidende, was man erzielen muss, um die Langzeitprognose zu verbessern. Daneben sind auch Dinge wie kardiovaskuläre Sicherheit oder so zu bedenken. Aber letztlich ist es aus der hepatologischen Sicht der Rückgang der Leberfibrose.

Deshalb haben wir bei dieser Unsicherheit, ob sich das auf wirklich weniger hepatologische Endpunkte übertragen lässt, also weniger Dekompensation, Lebertransplantation, Leberzellkarzinom, in der Leitlinie gesagt, wir würden es gerne schärfen, dass wir das für diejenigen einsetzen oder empfehlen, die das höchste Risiko für diese leberassoziierten Ereignisse haben. Das lässt sich mit den nicht invasiven Verfahren beispielsweise dann sagen, wenn die Lebersteifigkeit mehr als 10 Kilopascal ist, also dieses einfache, ultraschallbasierte Verfahren, wo wir die Festigkeit der Leber messen. Wenn das über einen gewissen Grenzwert geht, springt das Risiko nach oben. Wir wissen, wenn man durch Intervention pharmakologisch, nicht pharmakologisch unter diese 10 Kilopascal kommt, dass damit statistisch das Risiko für leberassoziierte Ereignisse sinkt.

Das ist eigentlich das, was für uns in der Beurteilung oder in der Unsicherheit des Langzeitnutzens, Langzeitrisiken entscheidend war, dass wir sagen, wir haben Indikationen für die Fibroseverbesserung als wirklich stärkste Assoziation zu leberassoziierten Endpunkten. Das ist das, worauf wir schauen.

Worauf wir aus der Klinik noch warten, ist sicherlich die Langzeitsicherheit. Es ist das erste Mal, dass in so einen Signalweg von Schilddrüsenhormonwirkung in der Leber eingegriffen wird. Die Hepatotoxizität hat sich aus dieser begleitenden Phase-III-Studie, die es noch gab, mit rein biochemischen Parametern und aus den ersten Real-World-Daten aus den USA etwas relativiert, muss man sagen. Es gibt passagere Leberwertanstiege. Deshalb haben wir in der deutschen Empfehlung gesagt, wir würden die Kontrolle der Leberwerte in die regelmäßige Surveillance aufnehmen, um eine mögliche Hepatotoxizität frühzeitig zu erkennen. Offensichtlich betraf das vor allen Dingen Personen, die noch eine andere Lebererkrankung hatten, also eine alkoholassoziierte Lebererkrankung. Das ist zumindest so, wie man die Datenlage im Moment interpretieren muss. Aber da ist sicherlich auf Seiten der Klinik eine gewisse Vorsichtsmaßnahme eingebaut. Die Wirksamkeit würden wir vor allen Dingen auf die Gruppe fokussieren, die das höchste Risiko hat, nämlich die mit einer relevanten Leberfibrose.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Tacke. – Herr Bögl zur Frage der Datenverfügbarkeit, bitte.

Herr Dr. Bögl (Madrigal Pharmaceuticals): Die MAESTRO-NASH-Studie ist fortlaufend, auch noch verblindet. Wir erwarten ein Studienende in der zweiten Jahreshälfte 2027, die vollständigen Ergebnisse 2028.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Hager, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Hager: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Genau diese Frage der Fibrose bzw. dass sich die Fibrose wieder verbessert, habe ich gerade von dem Kliniker ganz deutlich wahrgenommen. Das heißt, es ist ein relevantes Therapieziel, die Fibrose zu verbessern. Da die Frage, weil Sie sagen, das ist nachgewiesen, dass das leberassoziierte Ereignisse reduziert, wenn man die Fibrose verbessert. Diese Studien, wo gibt es die? Also dass man das einfach noch einmal – Das IQWiG erkennt sie nicht an. Wir bräuchten da noch ein wenig Unterstützung.

Frau Dr. Nies: Herr Tacke, bitte.

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Wir haben in den USA große prospektive Register, die uns das erlauben. NASH CRN heißt dort das größte Register. Wir haben das Ganze auch auf internationaler Kooperationsbasis, und das ist das, was das SLD-Register auch für Deutschland etablieren möchte. Wir haben allerdings noch zu wenige Endpunkte, um diesen Zusammenhang schon zu zeigen. Wir haben zusätzlich große bevölkerungsbasierte Analysen aus Schweden, wo man die Leute, die man irgendwann einmal biopsiert hat, wirklich lange sehr gut nachverfolgen kann, weil sie nicht das Land verlassen und in einem Gesundheitssystem verbleiben. Die Daten gibt es.

Es gibt auch ganz klare Daten aus anderen Lebererkrankungen, wo man aus meiner Sicht die Analogie ziehen darf, nämlich zum Beispiel bei der Hepatitis B oder auch der Hepatitis C, dass, wenn man unter einer antiviralen Therapie der Hepatitis B Virusnegativ wird, sieht man im ersten Jahr ein wenig Fibroseverbesserung, aber nach etwa fünf Jahren, dass sich die Mehrzahl der Betroffenen, die weiterhin keinen Virus nachweisbar haben, in der Fibrose deutlich verbessern und dass das mit einem sehr langfristigen Verlauf, mit weniger Komplikationen assoziiert ist. Also für den MASLD-Bereich haben wir einige prospektive Register, die den Nachweis erbringen, wir haben die bevölkerungsbasierten Analysen, gerade aus Skandinavien, und wir haben die Analogie aus anderen Lebererkrankungen.

Frau Dr. Nies: Ist Ihre Frage beantwortet, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja, aber keine RCTs. Das sind prospektive Daten aus Registern, aber das sind keine RCTs.

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Genau. Das sind keine RCTs, und die sind auch angereichert, um das überhaupt erkennen zu können, wieder vor allen Dingen aus tertiären Zentren eingespeist. Aber wir haben zumindest auf Bevölkerungsbasis das Ganze aus Schweden.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Tacke. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich möchte abschließend noch etwas zu den Endpunkten und den vorgelegten Auswertungen sagen. Wie schon angesprochen, haben wir jetzt erst einmal zu Woche 52 relevante Effekte hauptsächlich in diesen beiden Surrogat-Endpunkten. Zum Glück ist die Studie aber auf den Langzeitverlauf ausgelegt. Wir sind wie alle, glaube ich, sehr gespannt auf diese Daten zu Monat 54. Wir sehen auch absolut, dass es bei dieser sehr langsam fortschreitenden progressiven Erkrankung großartig wäre, aussagekräftige Surrogate-Endpunkte zu haben. In Bezug auf die Eignung dieser beiden Surrogat-Endpunkte, möchte ich jetzt maßgeblich diese Verbesserung der Fibrose um ein Grad herausgreifen, die schon angesprochen wurde. Ich möchte zunächst sagen, dass wir anders, als das manchmal der Fall ist, in diesem Fall keinen Dissens mit der EMA haben, was die Frage angeht, ob diese Endpunkte ein geeignetes validiertes Surrogat sind. Auch die EMA sagt ganz klar, dass es sich

hierbei um nicht validierte Surrogat-Endpunkte handelt. Sie akzeptiert diese Endpunkte dennoch als sogenannte intermediate Zwischenendpunkte im Rahmen eines conditional approval. Das kann man auch so vertreten, dass man in der Situation mit einem doch hohen Unmet Need sagt, man möchte hier trotzdem vorübergehend Wirkstoffe zulassen, auch wenn mit diesen Endpunkten doch eine deutliche Unsicherheit einhergeht.

Zu den Daten und was man für eine Surrogat-Validierung bräuchte: Dazu gibt es in der Dossiervorlage ein Kapitel. Da müsste dann die Evidenz systematisch zu dem aufbereitet werden, was sich in der Literatur findet. Und ja, das hat Frau Bickel gerade erwähnt, das wären idealerweise natürlich RCTs, wo man korrelieren kann den Effekt auf das Surrogat und auf den patientenrelevanten Endpunkt. Es sind grundsätzlich aber auch Rückschlüsse aus Kohortenstudien möglich, wenn diese eine dramatische Risikoreduktion zeigen würden.

Ich kann Ihnen sagen, wir haben all diese Dinge durchgeschaut, auf die in den Stellungnahmen verwiesen wurde. Abseits dessen, dass wir da keine systematische Aufarbeitung haben, sehen wir derzeit keine Möglichkeit, diese Endpunkte – und das ist auch in Übereinstimmung mit der EMA – als validierte Surrogate anzusehen. Wir bezweifeln überhaupt nicht, dass das hier im Anwendungsgebiet relevante prognostische Faktoren sind. Ich glaube, das zeigen die Daten ganz klar. Aber was wir brauchen, ist eine Sicherheit, dass sich ein Effekt auf einen Surrogat-Endpunkt wirklich sicher übersetzt in einen Effekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt. Dafür braucht man gute Daten, gute Validierungsstudien, entweder auf der Basis von RCTs oder aus Kohortenstudien. Es wäre großartig, wenn so etwas in Zukunft erhoben werden könnte. Wie gesagt, dass das hier toll wäre, dass man nicht so lange warten muss, das sehen wir auch so. So viel zu den Endpunkten.

Noch eine Anmerkung zu den Auswertungen: Wir haben jetzt zu Woche 52 für die Fragebögen, also SF-36 und was wir da noch alles haben, nur Auswertungen zur Verbesserung vorliegen. Soweit ich die Erkrankung verstehe – vielleicht können die Kliniker das noch einmal einordnen –, haben die Patienten aufgrund der Komorbiditäten eine gewisse Symptomatik. Aber diese Fibrose vom Stadium 2 und 3, so wie ich das verstehe, ist erst einmal asymptomatisch. Das ist, glaube ich, genau das Problem. Da stellt sich für mich schon die Frage, warum man in den Auswertungen auf eine Verbesserung schaut. Dass diese enge Überwachung und Lebensstilberatung vielleicht in beiden Armen zu Verbesserungen führt, ist von dem unbenommen. Aber was uns eigentlich interessiert, ist hier die Wirkung vom Resmetirom, und da verstehen wir nicht ganz, warum wir nur Verbesserungen vorliegen haben und keine stetigen Daten, auf die wir irgendwie zurückgreifen könnten, oder Auswertungen zur Verschlechterung. Der letzte Teil meiner Frage geht an den Hersteller.

Frau Dr. Nies: Herr Professor Tacke, Sie hatten sich schon vorher gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Ja, weil mir eingefallen ist, es gibt eine RCT, die, glaube ich, das beantwortet, was Sie haben möchten. Es gibt eine Auswertung aus dem Simtuzumab- und Selonsertib-Programm von Gilead. Das waren Substanzen, die bei F3-Fibrose, also fortgeschrittene Leberfibrose, und bei der Zirrhose, bei der MASH-Zirrhose, getestet wurden. Da wurde nach einem Jahr eine Biopsie gemacht, und in der Zirrhose-Gruppe, die, die nach einem Jahr diese Regression gezeigt haben, hatten über den Verlauf von zwei Jahren weniger leberassoziierte Ereignisse. Ich finde es erstmal total positiv, dass Sie für die Surrogate eine Offenheit zeigen und sagen, ich erkenne die Logik, was jedem Hepatologen und jedem Kliniker klar ist, dass wenn die Fibrose weggeht, dann im Prinzip das Hauptproblem, warum Menschen mit Lebererkrankungen Komplikationen entwickeln, weg ist. Aber ich glaube, das ist eine Hepatologie-Arbeit von 2022, in die, glaube ich, über 1.000 Patientinnen und Patienten eingegangen sind, wo die Regression nach einem Jahr mit weniger leberassoziierten Ereignissen nach zwei Jahren einhergeht. Das hat wieder eine gewisse Transferleistung auf diese F3-Fibrose. Dafür kann man es, glaube ich, nicht zeigen, weil dafür die Zahl der Ereignisse nach zwei Jahren einfach zu niedrig ist. Das war mir eben

nicht eingefallen, als mich Frau Bickel gefragt hatte. Aber es gibt zumindest da eine RCT, die diesen Zusammenhang zeigt, Regression zu einem frühen Zeitpunkt, wenige Ereignisse über einen längeren Zeitpunkt. Ich kann das dann den Chat stellen.

Frau Dr. Nies: Gerne, vielen Dank. – Herr Simang zur weiteren Frage von Frau Preukschat, bitte.

Herr Dr. Simang (Madrigal Pharmaceuticals): Vielleicht erst ein Wort zur Patientenrelevanz der Endpunkte: Die Risiken für die Patienten bei voranschreitender Fibrose umfassen schwerwiegende Folgekomplikationen wie Leberkrebs, die Notwendigkeit einer Lebertransplantation oder auch die erhöhte Sterblichkeit. Die Rückbildung dieser Gewebeveränderungen sowie die Verhinderung eines Fortschreitens der Fibrose sind die primären Therapieziele in der MASH und damit aus unserer Sicht auch patientenrelevant. Dadurch soll die Leber als lebenswichtiges Organ geschützt und die Funktionstüchtigkeit erhalten bzw. verbessert werden, bevor es zu spät wird und das Gewebe in der Leber entsprechend abstirbt. So gesehen haben wir uns in den Auswertungen auf die Verbesserung in dem Lebergewebe, in der Leberhistologie konzentriert. Hier ist es so, dass wir mit Resmetirom sehr deutliche Effekte zeigen, weshalb wir einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt ansehen. Ansonsten, wenn Sie jetzt Analysen zur Verschlechterung bräuchten, ich denke, im Dossier sind die Konstanten enthalten. Wir haben die stetigen Variablen analysiert. Damit müssten Sie eigentlich schon entsprechend die Effekte anschauen können.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Vielleicht als erstes zum Thema Surrogate: In der Tat fanden wir die Publikation Sanyal 2022 auch sehr interessant, weil die grundsätzlich absolut in die richtige Richtung geht, nämlich auf Basis einer RCT, aus der dann, glaube ich, letztlich wieder Kohorten gebildet wurden. Ich will jetzt nicht zu sehr ins Detail gehen, aber in der Tat sieht man dort eine deutliche Risikoreduktion. Aber wie schon erwähnt wurde, ist das doch ein deutlich stärker betroffenes Kollektiv, und es geht dort auch um die Verbesserung der Fibrose von einem Grad 4 zu einem Grad kleiner 4, dass abseits dessen, wie gesagt, nicht alles systematisch vom Hersteller vorgelegt wurde. Ich glaube, diese Publikation wurde lediglich von der Deutschen Leberstiftung zitiert, und dass wir abseits dessen auf Basis dieser Publikation alleine jetzt nicht die vom pU vorgelegten, vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen als valide Surrogate anerkennen können. Aber ja, das geht in die richtige Richtung. Das ist vollkommen richtig.

Zu der Frage der Verbesserung: Ja, ich versteh das, dass man bei dieser Fibrose-Respons die Verbesserung anschauen will. Aber wie ich schon gesagt habe, mein Verständnis ist, dass die an sich erst einmal nicht mit Symptomen verbunden ist. Uns geht es um für den Patienten spürbare Symptome. Das ist auch das Wesen der Definition eines patientenrelevanten Endpunktes im IQWiG. Deshalb kann ich nicht verstehen, warum Sie für die Fragebögen – – Also da gibt es diverse Fragebögen zur Lebensqualität, zur Symptomatik, den SF-36, warum man da jetzt sagt, da schaut man auf die Verbesserungen.

Vielleicht noch ganz explizit die Frage an die Kliniker: Können Sie bestätigen, dass, wenn wir hier von Symptomatik zu Baseline reden, die Grunderkrankung selber zu diesem Zeitpunkt noch asymptatisch ist, und wenn wir von Symptomatik reden, es dann eine Symptomatik der Komorbiditäten ist, die gegebenenfalls durch die Lebensstilintervention in der Studie verbessert werden kann?

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Zur Symptomatik Herr Tacke, bitte.

Herr Prof. Dr. Tacke (DGVS): Ich stimme Ihnen dazu, dass ich finde, diese Lebensqualitätsdaten sind schwer zu interpretieren, weil sich da sehr viel überlagert. Die Erfahrung aus der Klinik ist, und das ist, glaube ich, unter den Studienbedingungen nicht gut abgebildet – das kann wahrscheinlich auch nicht sein –, dass die Menschen doch belastet

sind. Die sind meistens über Jahre bei uns in Betreuung, und jetzt haben wir ein Medikament zur Verfügung. Aber lange Zeit drehte es sich immer wieder um die Frage, wie ist der Fibroscan? Warum ist die Lebersteifigkeit weiter angestiegen? Dass das insgesamt eine belastende Situation ist. Wenn man dann eine Verbesserung hat, dass dann auch meistens eine psychische Erleichterung eingetreten ist. Aber es ist, glaube ich, wirklich schwer zu sagen, oh, die Fibrose hat jetzt die Symptome gemacht, sondern es ist insgesamt eine belastende Situation. Man ist vielleicht auch durch Übergewicht, die Komorbiditäten, die Sorge um die Gesundheit belastet.

Die Tatsache, dass wir die Leber zum Beispiel durch Leberwerte, durch den Fibroscan oder die Lebersteifigkeitsmessung quantifizieren können, hilft einem schon in der Führung der Betroffenen. Viele haben eine Leberbiopsie. In den Studienbedingungen haben die sogar mehrere Leberbiopsien bekommen. Das heißt, sie sind schon eigentlich in Sorge um die Gesundheit. Da sehen wir schon eine Erleichterung, wenn man das durch irgendeine Maßnahme, entweder Gewichtsreduktion, Optimierung der Co-Medikation oder durch ein neues Medikament günstig beeinflusst. Zu sagen, das ist irgendwie völlig unbelastend und die Menschen spüren das nicht und man kann es gar nicht beeinflussen, ist, glaube ich, nicht der Fall. Ich glaube, es ist schwer, das zu messen. Ich stimme Ihnen zu, die Daten sind irgendwie in der jetzigen Form nicht so, dass man sagen würde, na ja, denen geht es allen prima im Vergleich zu Placebo. Aber ich glaube, die Tatsache, dass man sich damit aktiv auseinandersetzt, wird zu einer Verbesserung der gefühlten Gesundheit führen.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Simang, bitte.

Herr Dr. Simang (Madrigal Pharmaceuticals): Die Endpunkte Nash Resolution Response und Fibrose Response wurden mittels Gewebeproben, also mittels Biopsien erhoben. Somit wurde die größtmögliche Präzision bei der Veränderung der Leberhistologie gemessen. Diese Endpunkte zielen auf die primären medizinischen Therapieziele ab und messen die Veränderung der Vernarbung, der Entzündung und auch der Verfettung. Sie sind aus unserer Sicht daher patientenrelevant. Wie schon gesagt, wir sehen hier sehr deutliche Effekte zugunsten von Resmetirom, weshalb wir einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet haben.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Ich glaube, Frau Preukschat, es gibt keine weitere Rückfrage, oder? Okay. Gibt es sonst noch Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, darf ich den pharmazeutischen Unternehmer bitten, zusammenzufassen, und wir kommen zum Ende. Wer macht das?

Herr Löchle (Madrigal Pharmaceuticals): Das mache ich. – Herzlichen Dank für die gute und angeregte Diskussion. Wir haben gehört, mit Resmetirom wird eine lange bestehende Versorgungslücke in der Behandlung der MASH geschlossen. Dabei zeichnet sich Resmetirom durch eine hohe Wirksamkeit und ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil gegenüber Placebo aus. Mit der Studie MAESTRO-NASH liegt eine bewertungsrelevante Evidenz vor, die künftig weitere Daten generieren wird, um Langzeiteffekte messen zu können. Für die Bestimmung des Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren konnten bereits heute deutliche Therapieeffekte gezeigt werden, die im Vergleich zu bisherigen Nutzenbewertungsverfahren ein überdurchschnittlich gutes Ergebnis darstellen. Unabhängig von der Analysemethode konnte konsistent eine Überlegenheit von Resmetirom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Wir sind der Meinung, dass dies eine gute Grundlage für die Anerkennung eines Zusatznutzens ist. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank, Herr Löchle, und vielen Dank an die Kliniker und alle Teilnehmer. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Nachmittag, und wir werden das Thema im Unterausschuss weiter beraten. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:13 Uhr