

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Resmetirom (Rezdiffra®)*

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.09.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts von Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie MAESTRO-NASH .....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts von Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MAESTRO NASH .....	13
Tabelle 1-9: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts von Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Sicherheitsendpunkte der Studie MAESTRO-NASH.....	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCP	Brustkrebs-Resistenz-Protein (breast cancer resistance protein)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CYP	Cytochrom P450
d. h.	Das heißt
DILI	Medikamenteninduzierte Leberschäden (Drug-induced liver injury)
EU	Europäische Union
F	Fibrosestadium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
ID	Identifikation
Inc.	Incorporated
Inkl.	Inklusive
iRR	Inverses relatives Risiko
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LS	Kleinste quadratische [Mittelwertdifferenz] (least square [means difference])
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (major adverse cardiac events)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MASH	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)
MASLD	Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
mg	Milligramm
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease)
NAS	NAFLD-Aktivitätsscore
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis)
NE	Nicht schätzbar
OATP	Organo-Anion-Transporter (organic anion transporting polypeptide)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form 36
SF-LDQOL	Short Form Liver Disease Quality of Life
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
THR	Schilddrüsenhormonrezeptor (thyroid hormone receptor)
THR-β	Schilddrüsenhormonrezeptor beta (thyroid hormone receptor beta)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
<b>Anschrift:</b>	1 Castlewood Avenue Dublin D06 H685 Irland
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
<b>Anschrift:</b>	1 Castlewood Avenue Dublin D06 H685 Irland
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Resmetirom
<b>Handelsname:</b>	Rezdiffra®
<b>ATC-Code:</b>	A05BA11
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	46198
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19862402, 19862419, 19862425
<b>ICD-10-GM-Code</b>	K75.8, K76.0
<b>Alpha-ID</b>	115948, 115947, 13953, 97874, 13955
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Resmetirom ist indiziert in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht.	18.08.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3)	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 26.07.2023 sowie am 25.04.2025 hat je ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV stattgefunden (Vorgangsnummern: 2023-B-144 und 2025-B-036). Im Rahmen dieser Beratungen hat der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen als zVT bestimmt.

Madrigal Pharmaceuticals folgt der vom G-BA benannten zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Resmetirom.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Studie MAESTRO-NASH (MGL-3196-11), nachfolgend MAESTRO-NASH genannt, wird herangezogen, um den Zusatznutzen von Resmetirom gegenüber der zVT zu bestimmen. Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine laufende, pivotale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse ausgewerteten Ergebnisse. Der folgende Abschnitt inklusive der Tabelle 1-7 bis Tabelle 1-9 fasst die Ergebnisse der Studie MAESTRO-NASH für die relevante Label-Population zusammen, die für die Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

#### Mortalität

Dieser Endpunkt wurde nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. Es traten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Woche 52 jeweils ein Todesfall im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und im Kontrollarm auf.

#### Morbidität

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts von Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie MAESTRO-NASH

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>	
<b>NASH-Resolution-Response</b>	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	<b>iRR: 0,31 [0,23; 0,42]; &lt; 0,0001</b>
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	<b>iRR: 0,32 [0,24; 0,44]; &lt; 0,0001</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt
	Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
<b>Fibrose-Response</b>	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	<b>iRR: 0,51 [0,39; 0,66]; &lt; 0,0001</b>
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	<b>iRR: 0,56 [0,43; 0,73]; &lt; 0,0001</b>
<b>Abgeleiteter Zusatznutzen</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nach 52 Wochen lag für die beiden ko-primären Endpunkte NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom in beiden Dosierungen vor, und Patienten erzielten bereits in diesem relativ kurzen Zeitraum bedeutende Verbesserungen der Steatohepatitis und Fibrose. Nur durch eine Verbesserung der MASH und Fibrose können sich auch langfristige, schwerwiegende Komplikationen wie Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) und die Notwendigkeit für eine Lebertransplantation verhindern lassen, während gleichzeitig auch assoziierte Risiken, wie beispielsweise kardiovaskuläre Komplikationen, gesenkt werden können.

Das Ausmaß der Leberfibrose ist dabei der entscheidende prognostische Faktor für den Krankheitsverlauf. Mehrere Meta-Analysen haben gezeigt, dass das Risiko für Gesamtmortalität und leberbezogene Mortalität mit jedem Fibrorestadium ansteigt. So steigt das Risiko der leberspezifischen Mortalität für Patienten mit F2 auf das 9,6-Fache, mit F3 auf das 16,7-Fache und mit F4 auf das 42,3-Fache im Vergleich zu Patienten ohne Fibrose (F0). Die Wahrscheinlichkeit für HCC und Lebertransplantation steigt mit zunehmendem Fibrorestadium signifikant an.

Die Verbesserung der Leberentzündung in den Behandlungsarmen mit Resmetirom, gemessen mittels NASH-Resolution-Response, und die Verbesserung der Lebervernarbung, gemessen mittels Fibrose-Response, zeigen das Aufhalten der Krankheitsprogression und die Umkehrung der Erkrankungsfolgen.

In der Gesamtschau der ko-primären Endpunkte lässt sich für die Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts von Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MAESTRO NASH

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<b>SF-LDQOL</b>	
Total Score (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,92 [0,34; 2,48]; 0,8671 LS Mean Difference: 0,69 [-1,21; 2,58]; 0,4766 Hedges' g: 0,076 [-0,14; 0,29]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 1,25 [0,40; 3,91]; 0,7053 LS Mean Difference: -0,03 [-2,03; 1,97]; 0,9771 Hedges' g: -0,003 [-0,23; 0,23]
Signifikante Ergebnisse der Subdomänen (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
Symptome einer Lebererkrankung (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	<b>iRR: 2,39 [1,00; 5,69]; 0,0399</b> LS Mean Difference: -2,36 [-5,03; 0,31]; 0,0830 Hedges' g: -0,186 [-0,40; 0,03]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,81 [0,45; 1,46]; 0,4851 LS Mean Difference: -0,58 [-3,40; 2,25]; 0,6885 Hedges' g: -0,046 [-0,27; 0,18]
Auswirkungen einer Lebererkrankung (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	<b>iRR: 2,87 [1,12; 7,32]; 0,0195</b> LS Mean Difference: -0,96 [-3,66; 1,73]; 0,4834 Hedges' g: -0,075 [-0,29; 0,14]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 1,30 [0,64; 2,62]; 0,4669 LS Mean Difference: -0,16 [-3,01; 2,69]; 0,9115 Hedges' g: -0,013 [-0,24; 0,22]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Hoffnungslosigkeit (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,73 [0,48; 1,12]; 0,1472 LS Mean Difference: 2,72 [-1,08; 6,51]; 0,1608 Hedges' g: 0,151 [-0,07; 0,37]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	<b>iRR: 0,60 [0,40; 0,91]; 0,0151</b> LS Mean Difference: 1,26 [-2,76; 5,27]; 0,5389 Hedges' g: 0,070 [-0,16; 0,30]
<b>SF-36</b>	
MCS (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 1,34 [0,57; 3,16]; 0,5036 LS Mean Difference: 0,51 [-0,98; 2,00]; 0,5030 Hedges' g: 0,072 [-0,14; 0,29]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,65 [0,33; 1,31]; 0,2256 LS Mean Difference: 0,95 [-0,62; 2,53]; 0,2336 Hedges' g: 0,135 [-0,09; 0,36]
PCS (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 1,10 [0,45; 2,68]; 0,8295 LS Mean Difference: -0,10 [-1,43; 1,24]; 0,8862 Hedges' g: -0,015 [-0,23; 0,20]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,58 [0,28; 1,23]; 0,1507 LS Mean Difference: -0,25 [-1,66; 1,17]; 0,7300 Hedges' g: -0,039 [-0,27; 0,19]
<b>NAFLD/NASH-CLDQ</b>	
Total Score (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 1,30 [0,66; 2,57]; 0,4423 LS Mean Difference: -0,04 [-0,18; 0,10]; 0,5988 Hedges' g: -0,057 [-0,28; 0,16]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 1,18 [0,60; 2,32]; 0,6344 LS Mean Difference: -0,08 [-0,22; 0,07]; 0,2993 Hedges' g: -0,120 [-0,35; 0,11]
Subdomänen (Verbesserung um $\geq 15$ % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
Keine signifikanten Ergebnisse	
<b>Abgeleiteter Zusatznutzen</b>	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels SF-LDQOL, SF-36 und NAFLD/NASH-CLDQ, blieb über den bisherigen Studienverlauf von 52 Wochen sowohl in den Behandlungsarmen mit Resmetirom + optimierter Standardtherapie als auch im Kontrollarm für die Label-Population weitestgehend konstant. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 52 Wochen Studienlaufzeit konnte demnach in der Label-Population keine Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt werden. Daher ist für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität der **Zusatznutzen** in der Gesamtschau **nicht belegt**.

Auf Basis der Gesamtpopulation wurde durch Younossi und Kollegen untersucht, wie sich die Lebensqualität der Patienten in der Studie MAESTRO-NASH, die eine NASH-Resolution Response und/oder eine Fibrose-Response erreicht haben, verändert hat. Diese Patienten erzielten statistisch signifikante Verbesserungen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insbesondere die Domänen Sorgen (NAFLD/NASH-CLDQ), Gesundheitliche Notlage, Stigma der Lebererkrankung und emotionale Rollenfunktion (alle drei SF-LDQOL) sowie Total Score des SF-LDQOL zeigten Verbesserungen gegenüber der Baseline (Vergleich innerhalb der Behandlungsarme). Die Autoren schließen daraus, dass die Verbesserung der MASH mit Fibrose auch mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht.

### Sicherheit

Tabelle 1-9: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts von Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Sicherheitsendpunkte der Studie MAESTRO-NASH

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
<b>Sicherheit</b>	
<b>Schwerwiegende UE</b>	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,68 [0,39; 1,16]; 0,1488
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,98 [0,60; 1,59]; 0,9347
<b>Schwere UE (≥ Grad 3)</b>	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,73 [0,46; 1,15]; 0,1628
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,95 [0,62; 1,45]; 0,8067
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,04 [0,52; 2,05]; 0,9175



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,75 [0,95; 3,13]; 0,0738
<b>UE, die zum Tod führten</b>	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,81 [0,11; 28,82]; 0,6683
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,01 [0,13; 31,86]; 0,6145
<b>UE nach SOC und PT</b>	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
PT: Diarrhoe	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,56 [1,08; 2,24]; <b>0,0184</b>
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,09 [1,49; 2,93]; <b>&lt; 0,0001</b>
PT: Übelkeit	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,00 [1,35; 2,95]; <b>0,0004</b>
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
PT: Erbrechen	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,13 [1,15; 3,96]; <b>0,0142</b>
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
PT: Abdominale Beschwerden	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,14 [0,02; 1,06]; <b>0,0242</b>
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
PT: Schmerz in einer Extremität	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,33 [0,12; 0,95]; <b>0,0278</b>

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
PT: Pruritus	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,74 [1,00; 3,02]; <b>0,0490</b>
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
PT: Ausschlag	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,68 [1,30; 5,51]; <b>0,0056</b>
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
PT: Kontusion	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: NE [NE; NE]; <b>0,0240</b> RD [95 %-KI] = -3,30 [-5,31; 1,29]; <b>0,0240</b>
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,68 [0,47; 0,99]; <b>0,0405</b>
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,34 [0,13; 0,86]; <b>0,0148</b>
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
<b>SUE nach SOC und PT</b>	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,45 [0,15; 1,33]; 0,1380
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,38 [0,11; 1,27]; 0,0987
<b>Schwere UE (≥ Grad 3) nach SOC und PT</b>	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Kein schweres UE hat die Schwelle von $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm überschritten
UE von besonderem Interesse	
3-PT MACE (jeglicher Schweregrad, schwerwiegende Ereignisse, schwere Ereignisse)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
Weitere MACE (jeglicher Schweregrad, schwerwiegende Ereignisse, schwere Ereignisse)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
DILI (jeglicher Schweregrad, schwerwiegende Ereignisse, schwere Ereignisse)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
Abgeleiteter Zusatznutzen	Zusatznutzen nicht belegt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Am häufigsten wurden UE des SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ berichtet. Diarrhoe und Übelkeit traten am häufigsten nach Behandlungsbeginn auf, waren mild bis moderat in der Schwere und klangen selbst-limitierend nach zwei bis drei Wochen ab.

In der Gesamtschau der Nutzendimension Sicherheit zeigt sich, dass Resmetirom über ein gutes Sicherheitsprofil verfügt und gut verträglich ist. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass schwerwiegende und schwere unerwünschter Ereignisse unter Resmetirom nicht häufiger auftraten als im Kontrollarm. Auf Ebene der SOC und PT jeglichen Schweregrads konnten sowohl Nachteile als auch Vorteile für die Behandlungsarme mit 80 mg oder 100 mg Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm festgestellt werden, sodass sich diese Effekte in der Gesamtschau ausgleichen. Auf Basis der vorgelegten Daten lässt sich hier zwar **ein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Resmetirom **nicht belegen**, aber auch **kein Nachteil** nachweisen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die von MASH betroffenen Patienten zeigen im frühen Fibrorestadium der Erkrankung häufig nur unspezifische Symptome, wie diffuse Abdominalschmerzen oder Müdigkeit. Bei fortschreitender Erkrankung und Patienten mit bereits fortgeschrittenen Fibrorestadien (F2 oder F3) liegt im Wesentlichen eine häufig schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Diese Patienten leiden verstärkt unter einer schlechten Schlafqualität, Schlafapnoe, Angst/Depression, kognitiven Problemen (Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen), Blähungen, Juckreiz und Gelbsucht. Das alltägliche Leben ist bei diesen Patienten stark beeinträchtigt (21). Unbehandelt schreitet die Erkrankung zudem immer weiter fort, was das Risiko für eine Leberzirrhose, ein HCC oder eine notwendige Lebertransplantation erhöht. Dies wird auch anhand eines weltweiten Anstieges an MASH-bedingter Leberzirrhose, HCC und daraus resultierenden Lebertransplantationen ersichtlich, wodurch der hohe therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Therapien, die die ursächliche Erkrankung MASH adressieren, verdeutlicht wird.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bisher gab es in Deutschland keine spezifisch für die MASH zugelassene, medikamentöse und zielgerichtete Therapie. Die bisherigen Therapieoptionen beschränkten sich einzig auf die Behandlung der jeweiligen Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Adipositas. Mit der Zulassung von Resmetirom steht nun erstmals eine Therapie zur Behandlung der MASH, genauer der nicht zirrhotischen MASH mit Leberfibrose in den Stadien F2 bis F3 zur Verfügung, mit der das oberste Therapieziel, das Fortschreiten der Fibrose aufzuhalten, erreicht werden kann und somit das Risiko für Leberzirrhose, HCC und daraus resultierende Lebertransplantationen zu reduzieren.

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden im zugrunde liegenden Dossier die Daten zur laufenden Studie MAESTRO-NASH herangezogen. In dieser Studie erhielten die Patienten sowohl in den Behandlungsarmen mit Resmetirom als auch im Placebo-kontrollierten Kontrollarm eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettwechselstörungen, sowie eine Beratung zur Lebensstiländerung.

Anhand der Interimsergebnisse der pivotalen Phase III-Studie MAESTRO-NASH wird deutlich, dass eine Behandlung mit Resmetirom bereits nach den ersten 52 Wochen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der primären Endpunkte NASH-Resolution und Verbesserung der Fibrose führt. Hierdurch kommt es zu einer erheblichen Reduktion der zugrundeliegenden Entzündung, Steatose und Ballonierung in der Leber der betroffenen Patienten. Zudem kommt es zu einem signifikanten Rückgang der MASH-bedingten Leberfibrose um mindestens 1 Fibrorestadium. In der Versorgungsrealität ist dies ein deutlicher Indikator für eine maßgebliche Verbesserung der Erkrankung und somit zeitgleich ein wichtiger Schritt zur Erfüllung des obersten Therapieziels, d.h. der Vermeidung schwerwiegender leberbezogener Folgekomplikationen wie der Progression der Fibrose bis hin zur Zirrhose, der Entwicklung von HCC und Leberversagen sowie langfristig der Notwendigkeit für eine Lebertransplantation. Aktuelle Publikationen haben gezeigt, dass es bei 24 % der F2 bis F3 MASH-Patienten innerhalb von 0,5-3 Jahren zu einer dramatischen Progression, hin zur Zirrhose kommt, was unmittelbar einer intensivmedizinischen Versorgung bedarf und zu einer Transplantation führen kann.

Die deutliche Verbesserung von MASH und Fibrose führt nicht nur zu einer Reduktion der Symptomlast. Die Stabilisierung oder Rückbildung der Fibrose senkt die Wahrscheinlichkeit, dass betroffene Patienten schwerwiegende Folgen wie Zirrhose, HCC und die Notwendigkeit für eine Lebertransplantation entwickeln. Im Vergleich zur Behandlung mit der zVT erreicht Resmetirom eine deutliche, bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens, wie er in § 3 Absatz 1 VerfO definiert ist. Somit lässt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die Nutzendimension Morbidität ableiten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle weiteren Nutzendimensionen ließen sich mit den frühen Interimsdaten der laufenden Studie MAESTRO-NASH zu Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erkennen. Mit Blick auf die **Mortalität**, welche im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit erhoben wurde, trat zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Woche 52 in jedem Studienarm ein Todesfall auf. Ein **Zusatznutzen** in dieser Nutzendimension ist daher **nicht belegt**. Auch die Ergebnisse zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** lassen keine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen erkennen. Hingegen wird anhand der Ergebnisse ein konstanter Verlauf über die bisherige Studiendauer hinweg ersichtlich. Der **Zusatznutzen** ist für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität somit ebenfalls **nicht belegt**.

Das gute Sicherheitsprofil von Resmetirom, welches sich bei schwerwiegenden und schweren UE nicht von der Behandlung von Placebo unterscheidet, stimmt mit dem Sicherheitsprofil aus früheren Phase II- oder Phase III-Studien überein, in denen als die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen transiente Diarrhoe und Übelkeit zu Beginn der Behandlung auftraten. Dies ist hervorzuheben, da Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits häufig eine Therapie der Komorbiditäten erhalten und Resmetirom die Verträglichkeit der Therapie für die Komorbiditäten nicht negativ beeinflusst. In der Nutzendimension **Sicherheit** ist somit **kein Zusatznutzen belegt**.

Die oben beschriebenen Ergebnisse sind in der Indikation nicht zirrhotische MASH mit Leberfibrose in den Stadien F2 bis F3 einmalig. Die dargestellten Ergebnisse verdeutlichen hierbei eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei gleichzeitig einem mit der zVT vergleichbarem Sicherheitsprofil. In der Gesamtschau lässt sich mit Blick auf die Ergebnisse zur Morbidität somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit einer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Fibrose ableiten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Resmetirom ist indiziert in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) besteht. MASH ist eine Erkrankung, die zu den metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankungen (MASLD) ehemals nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) zählt. MASLD ist definiert als die Verfettung von mindestens 5 % der Leberzellen durch übermäßige Triglycerideinlagerung in der Leber bei Vorliegen von mindestens einem kardiometabolischen Risikofaktor und Abwesenheit anderer chronischer Lebererkrankungen sowie eines krankheitsfördernden Alkoholkonsums.

MASH – früher bekannt als nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) – ist eine fortschreitende Lebererkrankung, bei der Fettablagerungen in der Leber zu Zellschäden, Entzündungen und langfristig zu Narbenbildung (Fibrose) führen. Ursache ist eine sogenannte Lipotoxizität: Dabei schädigen bestimmte Fette die Leberzellen (Hepatozyten) und lösen eine entzündliche Reaktion aus. Die MASH wird diagnostiziert, wenn mindestens 5 % der Leberzellen verfettet sind und gleichzeitig Zeichen der Hepatozytenschädigung (Ballonierung) und Entzündungen vorliegen – mit oder ohne beginnende Fibrose.

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung von MASH führen, sind komplex. Der aktuelle Stand der Forschung geht von einem multifaktoriellen Zusammenspiel aus: Genetische Veranlagung, hormonelle Einflüsse, Ernährung, Übergewicht sowie epigenetische und Umweltfaktoren tragen gemeinsam zur Leberschädigung bei.

Frühe Stadien verursachen häufig keine Beschwerden, nach Krankheitsprogression kann die MASH jedoch unbehandelt zu schweren Folgen wie Leberzirrhose, einem HCC oder einer notwendigen Lebertransplantation führen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Obwohl MASH als fortgeschrittene Hepatopathie angesehen wird, haben die meisten Patienten bis zum schwer reversiblen, zirrhotischen Stadium meist nur unspezifische Symptome wie diffuse Abdominalschmerzen oder Müdigkeit. In den meisten Fällen werden Patienten mit MASH nach einer Untersuchung auf Begleiterkrankungen identifiziert. Trotzdem haben MASH-Patienten eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als gesunde Vergleichskohorten. Darüber hinaus steigen ihre um Gesundheitseinschränkungen behinderungsbereinigten Lebensjahre stärker an als die von Menschen mit anderen chronischen Lebererkrankungen. Unter den Menschen mit chronischen Lebererkrankungen weisen diejenigen mit MASH den stärksten Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität chronischer Lebererkrankungen auf. Die Diagnose einer MASH ist gegenüber der allgemeinen Bevölkerung mit einer erhöhten Mortalität verbunden.

Die häufigste Todesursache bei Patienten mit fortgeschrittener MASH sind kardiovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von Krebserkrankungen außerhalb der Leber und leberbedingter Mortalität. Mit Zunahme des Fibrosestadiums steigt neben der Gesamtsterblichkeit auch die leberbedingte Mortalität an.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

MASH ist eine progressive Erkrankung, die unbehandelt weiter voranschreitet und das Risiko für schwerwiegende hepatische und extrahepatische Komplikationen erhöht. Mit fortschreitendem Fibrosestadium steigt das Mortalitätsrisiko von Patienten zunehmend an und stellt eine erhebliche Belastung für Patienten und das Gesundheitssystem dar. Wenn das Endstadium einer Lebererkrankung erreicht ist, verbleibt als letzte Therapiemöglichkeit in der Regel eine Lebertransplantation. Diese kostenintensive, invasive und nicht im ausreichendem Maß verfügbare Operation zeigt eine hohe Rückfallquote, weil bei 90 % der Patienten im Langzeitverlauf erneut eine Steatose auftritt. Trotz der hohen Krankheitslast steht keine zugelassene pharmakologische Therapie, die gezielt die Grunderkrankung MASH (bzw. MASLD) behandelt, zur Verfügung. Aktuelle Behandlungsansätze beschränken sich auf die Behandlung der Komorbiditäten, nicht jedoch auf die direkte Behandlung der MASH. Derzeit basiert die Therapieempfehlung für MASH vor allem auf Änderung des Lebensstils wie durch mehr Bewegung und gesünderer Ernährung. Dadurch soll eine Gewichtsreduktion erreicht werden. Obwohl damit eine deutliche Verbesserung der Erkrankung erreicht werden kann, gelingt sie nur in weniger als 10 % der Patienten, vor allem weil Patienten diese Veränderungen nicht aufrecht erhalten. Dies verdeutlicht die Limitationen der bisherigen Versorgungsansätze und den dringenden Bedarf an innovativen, medikamentösen Therapien, die direkt auf die Krankheitsmechanismen der MASH abzielen.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Resmetirom ist ein partieller Agonist des Schilddrüsenhormonrezeptor (thyroid hormone receptor, THR) beta (THR- $\beta$ ), der selektiv THR- $\beta$  in der Leber stimuliert. Durch die Aktivierung von THR- $\beta$  reduziert Resmetirom Lebersteatose, Entzündung, hepatozelluläre Ballonierung und Fibrose (Treiber der klinischen Merkmale von MASH direkt in der Leber). Nach dem Eintritt in die Hepatozyten bindet Resmetirom an THR- $\beta$  im Zellkern und initiiert die Transkription von Genen, die die mitochondriale Funktion und Biogenese, die zelluläre Energieproduktion und die Regulierung überschüssiger Fettsäuren in der Leber wiederherstellen. Diese verstärkte THR- $\beta$ -Signalisierung verbessert den hepatischen Triglycerid-Stoffwechsel und reduziert die hepatische Entzündung und Fibrose bei Patienten mit MASH. Resmetirom wirkt damit krankheitsmodifizierend und kann eine Verbesserung oder Aufhalten der Krankheitsprogression erreichen.

Der Einsatz von Resmetirom wird in der Phase III Studie MAESTRO-NASH untersucht. Im Rahmen der 52-wöchigen primären Analyse mit mehr als 950 Patienten zeigte Resmetirom für die beiden verfügbaren Dosen (80 mg bzw. 100 mg) einen statistisch signifikanten Effekt in den primären Endpunkten gegenüber Placebo. Die primären Endpunkte untersuchten eine Auflösung der MASH (Ballonierung von 0, Entzündung von 0 – 1) mit  $\geq 2$  Punkten Reduktion des NAFLD-Aktivitätsscore (NAS) und keiner Verschlechterung der Fibrose sowie eine  $\geq 1$ -stufige Verbesserung der Fibrose ohne Verschlechterung des NAS. Diese primären Endpunkte entsprechen den Anforderungen der EMA für klinische Studien, die wegen des belegten prädiktiven Wertes des Fibrosestadiums für die Vorhersage von klinischen Endpunkten akzeptiert werden. Die Verbesserung der Fibrose und anderer histologischer Merkmale einer MASH-Leber sind ein deutlicher Indikator für die Verbesserung der Erkrankung.

Mit Resmetirom steht eine klinisch wirksame, sichere und leicht anwendbare Behandlung für MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Fibrose zur Verfügung. Diese Eigenschaften sorgen für eine gute Therapietreue der Patienten, was für eine langanhaltende Wirkung auf die Fibrose entscheidend ist. Die Zulassung von Resmetirom stellt einen bedeutenden Fortschritt bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Lebererkrankung dar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3)	19.356 (14.737 - 23.976)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht-zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3)	Erwachsene Patienten mit nicht-zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	19.356 (14.737 - 23.976)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3)	32.205,38
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht-zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3)	Optimierte Standardtherapie <sup>b</sup>	Erwachsene Patienten mit nicht-zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3)	Patientenindividuell unterschiedlich <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die zVT ist eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen. Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wurde keine Kostenberechnung für die zVT durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Bei Patienten mit einem Gewicht von  $< 100$  kg beträgt die empfohlene Dosis 80 mg oral einmal täglich.

Bei Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 100$  kg beträgt die empfohlene Dosis 100 mg oral einmal täglich.

Wenn eine Dosis Resmetirom versäumt wird, sollte der Patient die nächste Dosis zum geplanten Zeitpunkt einnehmen. Es sollte keine doppelte Dosis an einem Tag eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

Die gleichzeitige Anwendung von Resmetirom mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) wird nicht empfohlen. Wenn Resmetirom gleichzeitig mit einem moderaten CYP2C8-Inhibitor (z. B. Clopidogrel, Deferasirox, Teriflunomid) angewendet wird, sollte die Dosis von Resmetirom bei Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 100$  kg von 100 mg auf 80 mg und bei Patienten mit einem Gewicht von  $< 100$  kg von 80 mg auf 60 mg reduziert werden.

Bei einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Das Arzneimittel wird aufgrund seiner hohen Proteinbindung wahrscheinlich nicht durch Hämodialyse entfernt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Resmetirom bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Resmetirom empfohlen. Bei mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung liegt die Erhöhung der Exposition innerhalb der erwarteten Variabilität der Exposition.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sicherheit und Wirksamkeit sind bei Child-Pugh-A-Zirrhose nicht erwiesen. Resmetirom sollte nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer (Child-Pugh B oder C) Leberfunktionsstörung angewendet werden.

Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

In klinischen Studien wurde Cholezystitis bei Patienten, die mit Resmetirom behandelt wurden, häufiger beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei Verdacht auf Cholelithiasis sind diagnostische Untersuchungen der Gallenblase und eine angemessene klinische Nachsorge angezeigt.

Resmetirom wurde bei Patienten mit sonstigen Grunderkrankungen der Leber nicht untersucht. Resmetirom sollte bei MASH-Patienten mit anderen Grunderkrankungen der Leber wie Autoimmunlebererkrankungen oder aktiver Virushepatitis mit Vorsicht angewendet werden. Resmetirom sollte bei Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden.

Während der Behandlung sollten regelmäßig Leberenzymwerte kontrolliert werden. Wenn ein Verdacht auf eine Lebertoxizität besteht, ist die Behandlung mit Resmetirom abubrechen und die Leberchemie sollte weiter kontrolliert werden.

Resmetirom wird teilweise durch CYP2C8 metabolisiert.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP2C8-Inhibitoren wird eine Dosisanpassung von Resmetirom empfohlen. Da bei starken Hemmstoffen (z. B. Gemfibrozil) mit stärkeren Erhöhungen zu rechnen ist, wird deren Anwendung nicht empfohlen.

Die Wirkung von Resmetirom auf die Pharmakokinetik von Statinen (d. h. Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin und Atorvastatin) wurde in Studien mit gesunden Probanden untersucht. Die Dosis von Rosuvastatin und Simvastatin sollte auf eine Tagesdosis von 20 mg und die Dosis von Pravastatin und Atorvastatin auf eine Tagesdosis von 40 mg begrenzt werden.

Resmetirom ist ein Substrat und ein leichter CYP2C8-Inhibitor. Obwohl keine Dosisanpassung erforderlich ist, wird eine klinische Überwachung empfohlen, wenn Resmetirom zusammen mit bestimmten CYP2C8-Substraten angewendet wird, bei denen eine geringfügige Erhöhung der Exposition zu schwerwiegenden oder dosisabhängigen Nebenwirkungen führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciclosporin (einem OATP1B1/1B3- und BCRP-Hemmer) wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Resmetirom beobachtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Warfarin ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bisher liegen keine Daten aus der Anwendung von Resmetirom bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Resmetirom während der Schwangerschaft vermieden werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es ist nicht bekannt, ob Resmetirom und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene / den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Resmetirom verzichtet werden soll.

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.