

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Resmetirom (Rezdiffra®)

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

Modul 4A

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.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	25
4.2 Methodik	48
4.2.1 Fragestellung	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	52
4.2.3 Informationsbeschaffung	54
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	54
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	54
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	55
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	57
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	58
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	63
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	65
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	68
4.2.5.2.2.1 Mortalität	69
4.2.5.2.2.2 Morbidität	69
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	85
4.2.5.2.2.4 Sicherheit	89
4.2.5.2.3 A priori definierte Analysepopulationen	93
4.2.5.2.4 Post-hoc Label-Population	95
4.2.5.2.5 Statistische Methodik zur Auswertung der Endpunkte	96
4.2.5.3 Meta-Analysen	98
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	100
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	102
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	107
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	109
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	109
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	112
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	115
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	116
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	118
	MAESTRO-NASH.....	138
	MGL-3196-05.....	155
	MAESTRO-NAFLD-1	160
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	168
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	169
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	170
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	173
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	174
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	212
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	303
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	377
4.3.1.3.2.1	Studie MAESTRO-NASH.....	497
4.3.1.3.2.2	Studie MGL-3196-05	537
4.3.1.3.2.3	Studie MAESTRO-NAFLD-1	538
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	556
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	557
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	557
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	557
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	557
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	558
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	558
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	560
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	560
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	561
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	561
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	561
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	562
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	563
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	564
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	564
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	564
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	564
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	565
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	565
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	565
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	566
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	566
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	567
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	567
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	569
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	588

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	589
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	589
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	589
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	589
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	590
4.6	Referenzliste.....	592

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie MAESTRO- NASH	33
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MAESTRO-NASH.....	37
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts von Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Sicherheitsendpunkte der Studie MAESTRO-NASH.....	42
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1	50
Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	52
Tabelle 4-6: Übersicht der Patientencharakteristika der Studie MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1.	65
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1	68
Tabelle 4-8: Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Activity Score (NAS)	70
Tabelle 4-9: Vorgehen in Bezug auf potenziell Endpunkt-relevante Ereignisse	72
Tabelle 4-10: Subgruppen der Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1	103
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Label-Population der Studie MAESTRO-NASH – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Label-Population der Studie MGL-3196-05 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Label-Population der Studie MAESTRO-NAFLD-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-21: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch der Label-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-22: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch der Label-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-23: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch der Label-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-26: Operationalisierung für den Endpunkt NASH-Resolution-Response.	174
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NASH-Resolution-Response zu Wochen 52 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt NASH-Resolution-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt NASH-Resolution-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-30: Ergebnisse der unterstützenden Analysen für den Endpunkt NASH-Resolution-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt NASH-Resolution-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)	184
Tabelle 4-32: Operationalisierung für den Endpunkt Anteil der Fibrose-Response.....	185
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fibrose-Response in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Fibrose-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Fibrose-Response zu Wochen 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-36: Ergebnisse der unterstützenden Analysen für den Endpunkt Fibrose-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Fibrose-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-38: Operationalisierung für den Endpunkt Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrorestadiums	197
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrorestadiums in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrorestadiums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	200

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	208
Tabelle 4-42: Operationalisierung für SF-LDQOL und SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	212
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-LDQOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	216
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den SF-LDQOL pro Messzeitpunkt (MAESTRO-NASH).	217
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-LDQOL um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH).	218
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung des SF-LDQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH).	223
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH).	235
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH).	237
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den SF-36 pro Messzeitpunkt (MGL-3196-05).	240
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MGL-3196-05).	240
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MGL-3196-05).	241
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für den SF-LDQOL pro Messzeitpunkt (MAESTRO-NAFLD-1).	244
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-LDQOL um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1).	244
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung des SF-LDQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1).	249
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1).	261
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1).	262
Tabelle 4-57: Operationalisierung für NAFLD/NASH CLDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	265
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAFLD/NASH CLDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	267
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den NAFLD/NASH CLDQ pro Messzeitpunkt – Label-Population (MAESTRO-NASH).	268
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH).	269
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH).	273

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den NAFLD/NASH CLDQ pro Messzeitpunkt – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1).....	282
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1) ..	282
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)	286
Tabelle 4-65: Operationalisierung für WPAI-NASH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	295
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-NASH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für den WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung pro Messzeitpunkt (MAESTRO-NASH).....	298
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung pro Messzeitpunkt (MAESTRO-NAFLD-1).....	299
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Verbesserung des WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)	300
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung des WPAI-NASH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1).....	301
Tabelle 4-71: Operationalisierung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	303
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)	308
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05).....	310
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)	312
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (MAESTRO-NASH)	314
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (MGL-3196-05)	316
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (MAESTRO-NAFLD-1).....	317
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH).....	318
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bis Woche 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)	336

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)	341
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH).....	354
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)..	355
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)	356
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)	357
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05).....	358
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)	359
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH).....	361
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)	364
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1).....	364
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – 3-PT MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)	365
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – weitere MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)	367
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – DILI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH).....	369
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)	371
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – andere CV UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)	373

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) –DILI UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)	375
Tabelle 4-97: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (MAESTRO-NASH) (Tabelle 1/2).....	379
Tabelle 4-98: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 2/2).....	381
Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MAESTRO-NASH) (Tabelle 1/2)	383
Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MAESTRO-NASH) (Tabelle 2/2)	415
Tabelle 4-101: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (MGL-3196-05) (Tabelle 1/2).....	453
Tabelle 4-102: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (MGL-3196-05) (Tabelle 2/2).....	455
Tabelle 4-103: Ergebnis des Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MGL-3196-05) (Tabelle 1/2)	457
Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MGL-3196-05) (Tabelle 2/2)	462
Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (MAESTRO-NAFLD-1).....	468
Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MAESTRO-NAFLD-1)	470
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	497
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	500
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	502
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	504
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	505
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	506

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	508
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	510
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „GLP-1-Analoga zu Baseline (mit GLP-1 Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1 Analoga behandelt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	511
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „GLP-1-Analoga zu Baseline (mit GLP-1 Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1 Analoga behandelt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	513
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „T4 zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	515
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Subgruppe „T4 zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen).....	517
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gewichtsveränderung zu Woche 52 ($\geq 5\%$ Gewichtsverlust vs. $\geq 5\%$ Gewichtszunahme vs. stabil)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	519
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gewichtsveränderung zu Woche 52 ($\geq 5\%$ Gewichtsverlust vs. $\geq 5\%$ Gewichtszunahme vs. stabil)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	521
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Subgruppe „Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 ($\geq 30\%$ CFB vs. $< 30\%$ CFB)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	522
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 ($\geq 30\%$ CFB vs. $< 30\%$ CFB)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	523
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	524
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	526

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	529
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	532
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	534
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Statinstatus (zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	536
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	538
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< Median vs. ≥ Median)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	539
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< Median vs. ≥ Median)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	540
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht-hispanisch)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	543
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	546
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	548
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HbA1C-Baselinewert (> 7,5 % vs. ≤ 7,5 %)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	549
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HbA1C-Baselinewert (> 7,5 % vs. ≤ 7,5 %)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)	550
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Statinstatus (zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen).....	554

Tabelle 4-138: Liste der eingeschlossenen Studien inkl. Quellen	556
Tabelle 4-139: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	558
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	558
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	559
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	559
Tabelle 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	559
Tabelle 4-144: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	562
Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	562
Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	563
Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	563
Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	565
Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	565
Tabelle 4-150: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie MAESTRO- NASH	574
Tabelle 4-151: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MAESTRO-NASH.....	578
Tabelle 4-152: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts von Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie für die Sicherheits-endpunkte der Studie MAESTRO-NASH	583
Tabelle 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	588
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAESTRO-NASH.....	617
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MGL-3196-05.....	650
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAESTRO-NAFLD-1 .	673
Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MAESTRO-NASH.....	705
Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MGL-3196-05	722
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für MAESTRO-NAFLD-1	733

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie MAESTRO-NASH	139
Abbildung 4-4: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Total Scores im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	230
Abbildung 4-5: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Symptome der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	230
Abbildung 4-6: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Auswirkungen der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	231
Abbildung 4-7: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: gesundheitliche Notlage im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	231
Abbildung 4-8: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Konzentration/Gedächtnis im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	232
Abbildung 4-9: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: sexuelle Funktion im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	232
Abbildung 4-10: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Schlaf im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	233
Abbildung 4-11: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Einsamkeit im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	233
Abbildung 4-12: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Hoffnungslosigkeit im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	234
Abbildung 4-13: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Stigma der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	234
Abbildung 4-14: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: MCS im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	239
Abbildung 4-15: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: PCS im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)	239
Abbildung 4-16: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: MCS im Studienverlauf (MGL-3961-05)	243
Abbildung 4-17: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: PCS im Studienverlauf (MGL-3961-05)	243
Abbildung 4-18: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Total Scores im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	256

Abbildung 4-19: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Symptome der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	256
Abbildung 4-20: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Auswirkungen der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	257
Abbildung 4-21: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Gesundheitliche Notlage im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1).....	257
Abbildung 4-22: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Konzentration/Gedächtnis im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1).....	258
Abbildung 4-23: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: sexuelle Funktion im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	258
Abbildung 4-24: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Schlaf im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1).....	259
Abbildung 4-25: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Einsamkeit im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1).....	259
Abbildung 4-26: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Hoffnungslosigkeit im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1) ..	260
Abbildung 4-27: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Stigma der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1).....	260
Abbildung 4-28: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: MCS im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	264
Abbildung 4-29: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: PCS im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	264
Abbildung 4-30: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Total Score im Studienverlauf (MAESTRO-NASH) ..	278
Abbildung 4-31: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Abdominale Symptome im Studienverlauf (MAESTRO-NASH).....	279
Abbildung 4-32: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Aktivität im Studienverlauf (MAESTRO-NASH).....	279
Abbildung 4-33: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Emotionale Gesundheit im Studienverlauf (MAESTRO-NASH).....	280
Abbildung 4-34: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Ermüdung im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)....	280
Abbildung 4-35: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Systemische Symptome im Studienverlauf (MAESTRO-NASH).....	281

Abbildung 4-36: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Sorgen im Studienverlauf (MAESTRO-NASH).....	281
Abbildung 4-37: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Total Score im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	291
Abbildung 4-38: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Abdominale Symptome im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	291
Abbildung 4-39: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Aktivität im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1).	292
Abbildung 4-40: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Emotionale Gesundheit im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	292
Abbildung 4-41: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Ermüdung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	293
Abbildung 4-42: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Systemische Symptome im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	293
Abbildung 4-43: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Sorgen im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)....	294
Abbildung 4-44: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des WPAI-NASH: Aktivitätsbeeinträchtigung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)	302
Abbildung 4-45: Darstellung des Patientenflusses in der Studie MAESTRO-NASH.....	649
Abbildung 4-46: Darstellung des Patientenflusses in der Studie MGL-3196-05.....	672
Abbildung 4-47: Darstellung des Patientenflusses in der Studie MAESTRO-NAFLD-1	703

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3-PT MACE	3-Punkt schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (3-point major adverse cardiac events)
Abs.	Absatz
AESI	UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest)
aHR	Adjustiertes Hazard Ratio
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarkneuordnungsgesetz
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANGPTL3	Angiopoietin-ähnliches Protein 3
ApoB	Apolipoprotein B
ApoCIII	Apolipoprotein C-III
APRI	AST-zu-Thrombozyten-Verhältnis (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio)
ASCVD	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease)
ASMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur (anti-smooth muscle antibodies)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
AUCinf	Fläche unter der Kurve von Null bis unendlich (area under the curve to infinity)
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
C3M	Metalloproteinase-abbauendes Kollagen III
CAP	Kontrollierter Dämpfungsparameter (controlled attenuation parameter)
CFB	Änderung gegenüber dem Ausgangswert (change from baseline)
CK-18	Cytokeratin-18
cm	Centimeter

Abkürzung	Bedeutung
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	Corona-Virus-Erkrankung (coronavirus disease)
CRN	Clinical Research Networks
CRO	Klinische Forschungsorganisation (clinical research organization)
CS	Compound Symmetry
CSP	Studienprotokoll (clinical study protocol)
CSR	Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CV	Kardiovaskulär (cardiovascular)
CYP	Cytochrom P450
dB	Dezibel
dB.m ⁻¹	Dezibel pro Meter
d. h.	Das heißt
DILI	Medikamenteninduzierte Leberschäden (drug-induced liver injury)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee)
DPPIV	Dipeptidylpeptidase 4
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EAC	Komitee für die Beurteilung der Endpunkte (endpoints adjudication committee)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EASL	European Association for the Study of the Liver
EASO	European Association for the Study of Obesity
eCRF	Elektronischer Erhebungsbogen (Electronic Case Report Form)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
ELF	Verbesserte Leberfunktion (enhanced liver function)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
ESLD	Endstadium der Lebererkrankung (end-stage liver disease)
EU	Europäische Union
EU-CTR	Studienregister der europäischen Union (European Union Clinical Trials Register)
F	Fibrosestadium
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FIB-4	Fibrose-4-Index (fibrosis-4 index)
FT3	Freies Triiodthyronin
FT4	Freies Thyroxin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized Estimating Equation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptide 1-Rezeptor-Agonisten
HA	Hyaluronsäure (hyaluronic acid)
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HepB	Hepatitis B
HepC	Hepatitis C
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Insulinresistenz
hr	Stunde (hour)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
I/E	Internationale Einheit

Abkürzung	Bedeutung
inkl.	Inklusive
INR	Internationales normiertes Verhältnis (international normalized ratio)
iOR	Inverses Odds Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iRR	Inverses relatives Risiko
ITT	Intent-to-treat
IU	Internationale Einheit (international unit)
IUL	Internationale Einheiten pro Liter (internationale units per liter)
IUP	Intrauterinpeppar
i. v.	Intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
IXRS	Interactive Voice and Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
l	Liter
lbs	Pfund
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LLN	Unterer Normalbereich (lower limit of normal)
LOCF	letzte Beobachtung nach der Basislinie wird fortgeführt (last post-baseline observation carried forward)
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LS	Kleinste quadratische [Mittelwertdifferenz] (least square [means difference])
LSM	Lebersteifigkeits-Messung (liver stiffness measurement)
LSMD	Kleinste quadratische Mittelwertdifferenz (least square means difference)
µg	Mikrogramm
m	Meter
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (major adverse cardiac events)
MALOs	Schwerwiegende unerwünschte Leberereignisse (major adverse liver outcomes)
MASH	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)
MASLD	Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
Max	Maximum
MCS	Mentale Gesundheitsskala (mental health score)
MCID	Minimal bedeutsamer klinischer Unterschied (minimally important clinical difference)
MDRD-4	Formel für Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankungen Version 4 (Modification of Diet in Renal Disease 4-variable formula)
MDRD-6	Formel für Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankungen Version 6 (Modification of Diet in Renal Disease 6-variable formula)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MELD	Modell für Lebererkrankungen im Endstadium (model for end-stage liver disease)
mg	Milligramm
Min	Minimum
mind.	mindestens
mITT	Modifizierte Intent-to-Treat-Population (modified intent-to-treat population)
mITT-LB-W52	Modifizierte Intent-to-Treat-Population für die Leberbiopsie der Woche 52 (modified intent-to-treat population Woche 52)
mITT-W52	Modifizierte Intent-to-Treat-Population der Woche 52 (Week 52 Modified Intent-to-Treat)
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mm ³	Kubikmillimeter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRE	Magnetresonanz-Elastographie (magnetic resonance elastography)

Abkürzung	Bedeutung
MRI-PDFF	Magnetresonanztomographie Protonendichte-Fettfraktion (magnetic resonance imaging proton density fat-fraction)
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
N/A	Nicht verfügbar (not available)
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease)
NAFLD/NASH-CLDQ	NAFLD/NASH-Chronic Liver Disease Questionnaire
NAS	NAFLD Aktivitätsscore
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis)
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht schätzbar
NEFA	Nicht veresterte freie Fettsäuren (non esterified fatty acids)
ng	Nanogramm
NIT	Nicht-invasive Tests (non-invasive tests)
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum (oral Anti-Diabetic)
OL	Open-label
OLE	Open-label Erweiterung (open-label extension)
PIIINP	Amino-terminales Propeptid von Typ-III-Prokollagen
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PCS	Körperliche Gesundheitsskala (physical component score)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PNPLA3	Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
PP	Per Protocol
PRO-C3	N-terminales Typ-III-Kollagen-Propeptid
PT	Preferred Terms nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QtcF	QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Formel
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
rT3	Reverses Triiodthyronin
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36	Short Form 36
SF-LDQOL	Short Form Liver Disease Quality of Life
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium glucose linked transporter 2
SHBG	Sex hormone binding globulin
SLD	deutschen Registers für steatotische Lebererkrankung (German steatotic liver disease registry)
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphism)
SOC	System Organ Class [nach MedDRA]
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitors)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
T2D	Typ-2-Diabetes mellitus
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TE	Transiente Elastographie
TG	Triglyceride

Abkürzung	Bedeutung
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinases-1
TM6SF2	Transmembrane 6 superfamily 2 human
TMC4	Transmembrane Channel-like 4
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRL-C	Triglyceridreiches Lipoprotein-Cholesterin
TSH	Schilddrüsenstimulierendes Hormon (thyroid stimulating hormone)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	UDP-glucuronosyltransferase
uHR	Unadjustiertes Hazard Ratio
ULN	Oberer Normalbereich (upper limit of normal)
UN	Unstructure
US	Vereinigte Staaten (United States)
VCTE	Vibrationssgesteuerte transiente Elastographie (vibration controlled transient elastography)
VerfO	Verfahrensordnung
VLDL	Very low-density lipoprotein
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI	Work Productivity and Activity Index-NASH
W52	Woche 52
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.3)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Resmetirom (Rezdiffra®) als Monotherapie 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 (Fibrostadien F2 bis F3) besteht (1).

Ziel des vorliegenden Modul 4A ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Resmetirom in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

Resmetirom (Rezdiffra®) 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 (Fibrostadien F2 bis F3) besteht (1).

Intervention

Resmetirom wird gemäß Produktinformation oral einmal täglich verabreicht. Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg erhalten eine Dosis von 80 mg Resmetirom, während Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg eine Dosis von 100 mg Resmetirom einnehmen (1).

Vergleichstherapie

Die Festlegung der zVT erfolgte im Rahmen zweier Beratungsgespräche am 26.07.2023 (Vorgangsnummer: 2023-B-144) und am 25.04.2025 (Vorgangsnummer: 2025-B-036) durch den G-BA. In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen als zVT (2, 3).

Der G-BA setzt voraus, dass zur Behandlung der Komorbiditäten eine „dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird“. Die Standardtherapie sollte auch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Empfehlungen zur Gewichtsreduktion und Bewegung einschließen, wobei chirurgische Interventionen nur in Einzelfällen angezeigt sind und keine regelhafte Therapieoption darstellen (2).

Der G-BA spezifiziert weiterhin, dass Anpassungen der Therapie (z. B. Dosisanpassungen, Therapiewechsel oder -initiiierung) im Protokoll ermöglicht werden sollen und Begleitmedikationen sowie unterstützende Maßnahmen zur Behandlung der Komorbiditäten und Behandlung der Folgesymptome oder -erkrankungen zu dokumentieren sind. Sofern keine Optimierung durchgeführt wird, „ist zu dokumentieren, dass ggf. bestehende Therapieoptionen nicht geeignet sind, nicht vertragen werden bzw. ausgeschöpft sind“ (2).

Der G-BA setzt ebenso voraus, dass die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der oben genannten Komorbiditäten in beiden Therapiearmen durchgeführt wurde. Wenn im Vergleichsarm eine optimierte Standardtherapie angeboten wird, könne zum Zwecke der Verblindung auch Placebo (im Vergleichsarm) gegeben werden (2).

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

Wie beschrieben, wurde die optimale Zusatztherapie für Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)-assoziierte Komorbiditäten, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörung als zVT festgelegt. Als Grundlage dienten dabei die Empfehlungen der Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) und European Association for the Study of Obesity (EASO) von 2024. Madrigal Pharmaceuticals folgte diesem Therapiekonzept bereits mit den Einschlusskriterien in den einzelnen klinischen Studien, da diese festlegten, dass nur Patienten mit einer seit sechs Monaten stabilen Therapie für MASH-Komorbiditäten eingeschlossen werden sollten. Somit war jeder Patient bereits vor der Einschließung optimal und stabil auf seine jeweiligen MASH-Komorbiditäten eingestellt.

Das bedeutet, dass nur Patienten mit stabilen Hämoglobin A1c (HbA1c)-Werten, stabilen Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin (LDL-C)-Werten, einem für den Patienten angemessenen systolischen Blutdruck und einem stabilen Körpergewicht aufgenommen wurden. Die jeweiligen Therapien, die diesen stabilen Gesundheitszustand herstellten, konnten auch während des gesamten Verlaufs der jeweiligen Studie fortgesetzt werden, wobei bestimmte Anpassungen der Therapien zulässig waren, wenn der behandelnde Arzt dies für notwendig erachtete.

Die einzige Ausnahme bildete die Dosierung von Statinen, da aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselwegs von Resmetirom und Statinen die Statindosis reduziert werden musste, um eine Konzentration des jeweiligen Statins zu vermeiden, die das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen erhöhen würde. Aufgrund der LDL-C-senkenden Wirkung von Resmetirom konnte jedoch weiterhin eine optimale Behandlung der LDL-Dyslipidämie aufrechterhalten werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen

- Morbidität,
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- und
- Sicherheit

herangezogen.

Endpunkte der Nutzendimension Mortalität wurden in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgte im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. Die im Dossier dargestellten operationalisierten, patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-7 aufgeführt.

Datenquellen

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche wurden die Studien MAESTRO-NASH (MGL-3196-11), Phase II NASH (MGL-3196-05) und MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14) identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.3 und Abschnitt 4.3.1.1). Die Studie MAESTRO-NASH (MGL-3196-11), nachfolgend MAESTRO-NASH genannt, wird herangezogen, um den Zusatznutzen von Resmetirom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Studien Phase II NASH (MGL-3196-05) sowie MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14), nachfolgend als MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1 bezeichnet, werden nur supportiv betrachtet. Ein Zusatznutzen wird von diesen beiden Studien aufgrund methodischer Limitationen nicht beansprucht (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine laufende, pivotale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse ausgewerteten Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1). Da diese Studie zum Zeitpunkt der Einreichung des Arzneimittelmarkneuordnungsgesetz (AMNOG)-Dossiers noch andauert und eine der in Anhang II E der Rezdiffra[®] Produktinformation aufgeführten Maßnahmen darstellt, die zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom bei der zugelassenen Patientenpopulation vom Zulassungsinhaber abgeschlossen werden muss, darf eine frühzeitige Entblindung nicht erfolgen. Um die Integrität dieser Studie somit sicherzustellen, arbeitete nur ein kleines Team an den Analysen des Interimsdatenschnittes für das AMNOG-Dossier.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Identifizierung relevanter Studien mit Resmetirom wurden die in Tabelle 4-5 definierten Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die mittels systematischer Literaturrecherche sowie Studienregisterrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Als relevante Evidenz für die Nutzenbewertung liegen die multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1 vor. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studien basiert auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für RCT (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial sowie mögliche weitere Verzerrungsaspekte werden gemäß den Vorgaben des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet (Anhang 4-F). Im Abschnitt 4.3.1.3 wurden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studie MAESTRO-NASH wird herangezogen, um den Zusatznutzen von Resmetirom gegenüber der zVT zu bestimmen. Die Studien Phase II MGL-3196-05 sowie MAESTRO-NAFLD-1 werden nur supportiv betrachtet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

Die folgende Darstellung der Ergebnisse des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens und der daraus resultierenden Schlussfolgerung basieren auf der Studie MAESTRO-NASH:

Bei der MAESTRO-NASH handelt es sich um eine laufende, pivotale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie. Ziel der Studie war es, die Wirkung einer einmal täglichen, oralen Verabreichung von 80 mg oder 100 mg Resmetirom im Vergleich zu einem entsprechenden Placebo auf MASH zu untersuchen. Patienten erhielten zusätzlich zu Resmetirom oder Placebo eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten inklusive Beratung zur Lebensstiländerung. Dieses entspricht dem Therapiestandard für Patienten mit MASH in Deutschland (4).

Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-3 zeigen zusammenfassend die Ergebnisse der Studie MAESTRO-NASH für die relevante Label-Population, die für die Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Mortalität

In den zugrundeliegenden Studie MAESTRO-NASH wurde dieser Endpunkt nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. Es trat 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

NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response

Die beiden ko-primären Endpunkte der MAESTRO-NASH Studie waren Nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)-Resolution-Response und Fibrose-Response zu Woche 52. Beide Endpunkte basieren auf der Auswertung von Leberbiopsien, die bei der Screening-Untersuchung und zu Woche 52 durchgeführt wurden.

NASH-Resolution Response

Eine NASH-Resolution Response war definiert als die Abwesenheit von Ballonierung (Score = 0) und keine oder milde Entzündung (Score 0 bis 1) (assoziiert mit einer Reduktion des Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, (NAFLD)-Aktivitätsscore (NAS) um 2 Punkte), ohne dass eine Verschlechterung der Fibrose, definiert als Progression um mind. 1 Stadium, eintrat.

Der durchschnittliche Anteil der Responder nach 52 Wochen lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 30,2 %, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 29,1 % und im Kontrollarm bei 9,5 %.

Es lag für beide Resmetirom-Dosierungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom vor (Tabelle 4-1).

Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom

Der Behandlungseffekt zwischen dem Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und dem Kontrollarm war statistisch signifikant zugunsten von Resmetirom (inverses relatives Risiko (iRR) [95 %- Konfidenzintervall (KI)]: 0,31 [0,23; 0,42]; $p < 0,0001$). Die Behandlung mit 80 mg Resmetirom erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution gegenüber der optimierten Standardtherapie um 69 %.

Dieser positive Effekt konnte auch in den Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, die die Robustheit der Ergebnisse bestätigen (Tabelle 4-29). In der Sensitivitätsanalyse getrennt nach Pathologe lag sowohl nach Einschätzung von Pathologe A als auch von Pathologe B ein statistisch signifikanter Vorteil für Resmetirom vor, mit einer um 62 % (iRR [95 %-KI]: 0,38 [0,26; 0,55]; $p < 0,0001$) bzw. 76 % (iRR [95 %-KI]: 0,24 [0,15; 0,39]; $p < 0,0001$) erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine NASH-Resolution im Vergleich zum Kontrollarm. Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Konsens, in der beide Pathologen einen Konsens bezüglich ihrer Einschätzung erzielten, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit der NASH-Resolution war unter Resmetirom um 72 % gegenüber dem Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,44]; $p < 0,0001$).

In der Hauptanalyse der NASH-Resolution Response wurde die Woche 52 Leberbiopsie-Modifizierte Intent-to-Treat-Population (mITT)-Population herangezogen. Diese schloss Patienten aus, deren Biopsie aufgrund der Corona-Virus-Erkrankung (Coronavirus disease, COVID)-19-Pandemie fehlte. Patienten ohne Leberbiopsie zu Woche 52 wurden als Non-Responder eingestuft. In einer unterstützenden Analyse wurden daher nur Patienten, die eine Leberbiopsie innerhalb des vorgegebenen Zeitfensters hatten, eingeschlossen (Tabelle 4-30). Auch in dieser Auswertung zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution-Response war in dieser Auswertung um 69 % erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,31 [0,23; 0,41]; $p < 0,0001$). In einer weiteren unterstützenden Auswertung wurden alle fehlenden Daten als Non-Responder gewertet inklusive von Leberbiopsiewerten zu Woche 52, die aufgrund der COVID-19-Pandemie fehlten. Auch hier bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,43]; $p < 0,0001$), was einer um 68 % erhöhten Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution-Response im Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm entsprach (Tabelle 4-30).

Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom

Auch im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Resmetirom vor (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,44]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-1), was einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution-Response um 68 % entsprach.

Wie bereits für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bestätigten auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom die Sensitivitätsanalysen die Effekte der Hauptanalyse (Tabelle 4-29). In der Sensitivitätsanalyse getrennt nach Pathologe lag sowohl nach Einschätzung von Pathologe A als auch von Pathologe B ein statistisch signifikanter Vorteil für Resmetirom vor mit einer um 67 % (iRR [95 %-KI]: 0,33 [0,23; 0,47]; $p < 0,0001$) bzw. 69 % (iRR [95 %-KI]: 0,31 [0,19; 0,52]; $p < 0,0001$) erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine NASH-Resolution im Vergleich zum Kontrollarm. Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Konsens, in der beide Pathologen einen Konsens bezüglich ihrer Einschätzung erzielten, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit der NASH-Resolution war unter Resmetirom um 74 % gegenüber dem Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,26 [0,17; 0,42]; $p < 0,0001$).

Auch unter Ausschluss von Patienten, die keine Leberbiopsie zu Woche 52 hatten, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom. Die Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution-Response war in dieser Analyse um 70 % im Vergleich zum Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,30 [0,22; 0,39]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-30). In der Auswertung, in der alle fehlenden Werte als Non-Responder ausgewertet wurden, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,43]; $p < 0,0001$), was einer Wahrscheinlichkeitserhöhung einer NASH-Resolution-Response im Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm von 68 % entsprach (Tabelle 4-30).

Fibrose-Response

Eine Fibrose-Response war definiert als eine Verbesserung um mind. 1 Punkt ohne Verschlechterung des NAS (Ballonierung, lobuläre Entzündung und Steatose) gegenüber der Biopsie zu Baseline. Die Fibrose bei MASH wurde anhand der NASH Clinical Research Networks (CRN)-Skala bewertet. Anhand des Fibrose-Scores wurden diejenigen Patienten ermittelt, bei denen sich das Fibrorestadium um ≥ 1 Punkt verbessert hatte, ohne dass sich der NAS verschlechtert hatte (Fibrose ≥ 1 Stage Responder). Der durchschnittliche Anteil der Responder lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 28,7 %, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 26,2 % und im Kontrollarm bei 14,7 %.

Es lag für beide Resmetirom-Dosierungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom vor (Tabelle 4-1).

Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom

Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom war die Wahrscheinlichkeit 49 % höher, eine Fibrose-Response zu erzielen als im Kontrollarm (iRR [95%-KI]: 0,51 [0,39; 0,66]; $p < 0,0001$). Dieser Vorteil zeigte sich auch für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei einer NAS-Komponente (iRR [95%-KI]: 0,46 [0,35; 0,61]; $p < 0,0001$) sowie für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung in Aktivität (iRR [95%-KI]: 0,50 [0,39; 0,66]; $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit einer Fibrose-Response ohne Verschlechterung in einer NAS-Komponente bzw. ohne Verschlechterung in Aktivität ist demnach im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom um 54 % bzw. 50 % höher als im Kontrollarm.

In der Sensitivitätsanalyse getrennt nach Pathologe (Tabelle 4-35) lag sowohl nach Einschätzung von Pathologe A als auch von Pathologe B ein statistisch signifikanter Vorteil für Resmetirom vor mit einer um 44 % (iRR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; $p < 0,0019$) bzw. 55 % (iRR [95 %-KI]: 0,45 [0,31; 0,66]; $p < 0,0001$) erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Fibrose-Response im Vergleich zum Kontrollarm. Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Konsens, in der beide Pathologen einen Konsens bezüglich ihrer Einschätzung erzielten, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit der Fibrose-Response war unter Resmetirom um 60 % gegenüber dem Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,40 [0,27; 0,59]; $p < 0,0001$).

Auch unter Ausschluss von Patienten, die keine Leberbiopsie zu Woche 52 hatten, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom. Die Wahrscheinlichkeit einer Fibrose-Response war in dieser Analyse um 50 % im Vergleich zum Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,50 [0,38; 0,64]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-36). In der Auswertung, in der alle fehlenden Werte als Non-Responder ausgewertet wurden, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,51 [0,40; 0,67]; $p < 0,0001$), was einer Wahrscheinlichkeitserhöhung einer Fibrose-Response im Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm von 49 % entsprach (Tabelle 4-30).

Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom

Für Patienten im 100 mg Resmetirom Behandlungsarm lag die Wahrscheinlichkeit 44 % höher, als im Kontrollarm, eine Fibrose-Response zu erzielen (iRR [95%-KI]: 0,56 [0,43; 0,73] $p < 0,0001$). Auch in der Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei einer NAS-Komponente (Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. Kontrollarm: iRR [95%-KI]: 0,52 [0,39; 0,69]; $p < 0,0001$) sowie für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung in Aktivität zeigte sich dieser Vorteil (iRR [95%-KI]: 0,55 [0,42; 0,73]; $p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit einer Fibrose-Response ohne Verschlechterung in einer NAS-Komponente bzw. ohne Verschlechterung in Aktivität war demnach im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom um 48 % bzw. 45 % höher als im Kontrollarm.

Dieses Ergebnis konnte in den Sensitivitätsanalysen (Tabelle 4-35) bekräftigt werden. In der Sensitivitätsanalyse getrennt nach Pathologie lag sowohl nach Einschätzung von Pathologe A als auch von Pathologe B ein statistisch signifikanter Vorteil für Resmetirom vor mit einer um 39 % (iRR [95 %-KI]: 0,61 [0,42; 0,88]; $p < 0,0082$) bzw. 48 % (iRR [95 %-KI]: 0,52 [0,35; 0,76]; $p < 0,0009$) erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Fibrose-Response im Vergleich zum Kontrollarm. Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Konsens, in der beide Pathologen einen Konsens bezüglich ihrer Einschätzung erzielten, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit der Fibrose-Response war unter Resmetirom um 51 % gegenüber dem Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,49 [0,33; 0,73]; $p < 0,0004$).

Auch unter Ausschluss von Patienten, die keine Leberbiopsie zu Woche 52 hatten, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom. Die Wahrscheinlichkeit einer Fibrose-Response war in dieser Analyse um 48 % im Vergleich zum Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,52 [0,40; 0,67]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-36). In der Auswertung, in der alle fehlenden Werte als Non-Responder ausgewertet wurden, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,56 [0,43; 0,73]; $p < 0,0001$), was einer Wahrscheinlichkeitserhöhung einer Fibrose-Response im Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm von 44 % entsprach (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts 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
Morbidität	
NASH-Resolution-Response	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,31 [0,23; 0,42]; < 0,0001
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,32 [0,24; 0,44]; < 0,0001
Fibrose-Response	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,51 [0,39; 0,66]; < 0,0001
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,56 [0,43; 0,73]; < 0,0001
Abgeleiteter Zusatznutzen	Beträchtlicher Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

Fazit Morbidität

Nach 52 Wochen lag demnach ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom vor, und Patienten erzielten bereits in diesem relativ kurzen Zeitraum bedeutende Verbesserungen der Steatohepatitis und Fibrose.

Während die ko-primären Endpunkte NASH-Resolution Response und Fibrose-Response auf der Auswertung von Biopsieproben basieren, wurden ergänzend auch nicht-invasive Tests (non-invasive tests, NIT) angewendet, um den Grad der Lebersteifigkeit und den Leberfettgehalt zu ermitteln. Diese zeigten durchwegs mindestens numerische, aber häufig auch statistisch signifikante Verbesserungen in den Behandlungsarmen mit Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41).

MASH ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für hepatische und extrahepatische Komplikationen wie Leberzirrhose, hepatische Dekompensation, hepatozelluläres Karzinom (HCC), kardiovaskuläre Erkrankungen und chronische Nierenerkrankungen (6-8). Bei fortschreitender Fibrose kann MASH zu Zirrhose oder einem HCC führen und letztendlich eine Lebertransplantation erfordern (9-12). Die MASH entwickelt sich zunehmend zur Hauptursache für Leberzirrhose, HCC und Lebertransplantation weltweit (4, 8, 10, 13).

Das Ausmaß der Leberfibrose ist der entscheidende prognostische Faktor für den Krankheitsverlauf (8-10, 14). Auch die Gesamtmortalität und die leberbedingte Mortalität steigen mit dem Fortschreiten des Fibrosestadiums an (14, 15). Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3) oder Zirrhose (F4) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für leberbezogene Morbidität und Letalität. Das Ausmaß der Leberfibrose ist dabei der entscheidende prognostische Faktor für den Krankheitsverlauf (8-10, 14). Mehrere Meta-Analysen haben gezeigt, dass das Risiko für Gesamtmortalität und leberbezogene Mortalität mit jedem Fibrosestadium ansteigt (14-16). 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) (14). Die Wahrscheinlichkeit für HCC und Lebertransplantation steigt mit zunehmendem Fibrosestadium signifikant an (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnitt zur Patientenrelevanz des *Endpunkts* Fibrose-Response) (17, 18).

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. Nur durch eine Verbesserung der MASH und Fibrose können sich auch langfristige, schwerwiegende Komplikationen wie Leberzirrhose, HCC und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation verhindern lassen, während gleichzeitig auch assoziierte Risiken, wie beispielsweise kardiovaskuläre Komplikationen, gesenkt werden können.

Während der 54-monatige biopsieabhängige Ergebnisteil der MAESTRO-NASH-Studie noch läuft, liegen bereits eine Reihe von langfristigen nicht-invasiven vibrationsgesteuerter transients Elastographie (vibration-controlled transient elastography, VCTE)- und Biomarker-Daten aus mehreren offenen Verlängerungsarmen der MAESTRO-NAFLD-1-Studie vor.

Die MAESTRO-NAFLD-OLE Studie war eine 52-wöchige Verlängerung der MAESTRO-NAFLD-1-Studie bei Patienten mit Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) und hohem metabolischem Risiko. An dieser Verlängerung nahmen 515 Patienten teil, die im Mittel 57 (Standardabweichung (Standard deviation, SD) 11) Jahre alt, zu 52 % weiblich, und zu 29 % hispanisch waren, und einen Body-Mass-Index (BMI) von 35 (SD 6) hatten. Ein Anteil von 56 % litt an Typ-2-Diabetes mellitus (T2D), 79 % litten an Bluthochdruck und 77 % an Dyslipidämie. Der VCTE lag im Mittel bei 7,4 (4,7) kPa. Die Behandlung mit Resmetirom im zweiten Jahr führte zu anhaltenden Effekten auf Biomarker, darunter

- Lipide (Mittelwert [SE]) % Veränderung in LDL -15 % [2 %], Apolipoprotein B (ApoB) -19 % [1 %], Triglyceride (TG) -23 % [2 %];
- Leberenzyme (mittlere [SE] prozentuale Veränderung), Alanin-Aminotransferase (ALT) -25 % [3 %], Aspartat-Aminotransferase (AST) -9 % [4 %], Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) -27 % [3 %] (Ausgangswert ALT $\geq$ 30 IU/l);

- Magnetresonanztomographie Protonendichte-Fettfraktion (magnetic resonance imaging proton density fat-fraction, MRI-PDFF) (mediane prozentuale Reduktion) - 63 %; und
- VCTE (mediane prozentuale Reduktion) -18 % (bei Probanden mit einem Ausgangswert von $VCTE \geq 7,2$ kPa).

Darüber hinaus wurden Verbesserungen bei Markern für Leberschäden und Fibrose wie Adiponektin beobachtet. Patienten, die in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 ein Placebo erhalten hatten und in MAESTRO-NAFLD-OLE erstmalig mit Resmetirom behandelt wurden, zeigten im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in MAESTRO-NAFLD-1 eine Verbesserung der Biomarker (19).

Langzeitdaten wurden auch aus einem offenen Verlängerungsarm einer Kohorte von Patienten mit gut kompensierter Zirrhose gesammelt, die mit 80 mg Resmetirom behandelt wurden. Von der ursprünglichen Kohorte von 180 Patienten nahmen 122 Patienten an der offenen Verlängerungsstudie teil. Zu Beginn der Studie wiesen diese Patienten Anzeichen einer kompensierten Zirrhose auf, darunter einen medianen VCTE-Wert > 20 , einen Magnetresonanz-Elastographie (magnetic resonance elastography, MRE)-Wert $> 5,2$ sowie einen Fib-4-Wert $> 2,3$ und eine Thrombozytenzahl unter $140.000 \times 10^9/l$. 113 Patienten schlossen das zweite Behandlungsjahr ab, wobei > 50 % der Probanden eine anhaltende Reduktion der Lebersteifigkeits-Messung (liver stiffness measurement, LSM) um ≥ 25 % erreichten. Die Behandlung mit Resmetirom reduzierte auch den klinisch signifikanten Risikowert für portale Hypertonie gemäß den Baveno-Kriterien und führte zu Verbesserungen bei mehreren Biomarkern und bildgebungsbasierten Messungen. Erhöhte VCTE-Werte und portale Hypertonie sind beides Vorhersagefaktoren für das Fortschreiten zur Dekompensation. Die beobachteten Reduktionen der VCTE sind besonders bemerkenswert angesichts der Tatsache, dass die U.S. Food and Drug Administration (FDA) eine Absichtserklärung akzeptiert hat, VCTE als alternative Messgröße für die Ergebnisse bei MASH zu berücksichtigen (20).

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-LDQOL und SF-36

Der Fragebogen Short Form Liver Disease Quality of Life (SF-LDQOL) wurde in der Studie MAESTRO-NASH zur Erfassung der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Neben dem Total Score werden 36 leberspezifische Fragen in 9 Subdomänen erhoben sowie 36 nicht leberspezifische Fragen (entsprechend dem Short Form 36 (SF-36)).

Im relativ kurzen Zeitraum von 52 Wochen konnten lediglich in drei Subdomänen des SF-LDQOL signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit Resmetirom und dem Kontrollarm in den Responderanalysen unter Verwendung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite beobachtet werden. In der Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse unter Verwendung der Mittelwertdifferenz und Hedges' g konnte jedoch in keiner Domäne ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied festgestellt werden.

Statistisch signifikante Unterschiede gab es in den Domänen „Symptome einer Lebererkrankung“ und „Auswirkungen einer Lebererkrankung“ im Vergleich zum Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm. Hier zeigte sich auf Basis der Responderanalyse ein Vorteil für Patienten des Kontrollarms: Für die Domäne „Symptome der Lebererkrankung“ lag das iRR bei 2,39 (95 %-KI: [1,00; 5,69]; $p = 0,0399$) und für die Domäne „Auswirkungen der Lebererkrankungen“ bei 2,87 (95 %-KI: [1,12; 7,32]; $p = 0,0195$). Diese Effekte waren für beide Domänen in der Auswertung als MMRM-Analyse zu Woche 52 nicht nachweisbar, und die jeweils zugehörigen Hedges' g-Werte deuteten auf keine klinisch relevanten Behandlungsunterschiede hin.

In der Domäne „Hoffnungslosigkeit“ lag das iRR bei 0,60 (95 %-KI: [0,40; 0,91]; $p = 0,0151$) im Vergleich von Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom gegen Kontrollarm. Somit zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom. Auch dieser Effekt spiegelte sich nicht in der MMRM-Analyse zu Woche 52 wider, die mit dem entsprechenden Hedges' g-Wert nicht statistisch signifikant und nicht klinisch relevant war (Tabelle 4-2).

NAFLD/NASH-CLDQ

Der Fragebogen NAFLD/NASH-Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) diente der Erfassung der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Lebererkrankungen in der Studie MAESTRO-NASH. Dieser Fragebogen umfasst 29 Items, die in 6 Domänen und einem Total Score zusammengefasst werden.

Es lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede im Total Score und den einzelnen Domänen des NAFLD/NASH-CLDQ vor. Sowohl in der Responderanalyse mit $\geq 15\%$ der Skalenspannweite als auch in der Auswertung kontinuierlicher Daten als MMRM-Analyse zu Woche 52 mittels Mittelwertdifferenz und zugehörigem Hedges' g gab es keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vor- oder Nachteile in den Behandlungsarmen mit Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-2). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels NAFLD/NASH-CLDQ blieb in allen Studienarmen im bisherigen Studienverlauf von 52 Wochen weitestgehend konstant (Tabelle 4-61, Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-36).

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts 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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-LDQOL	
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	iRR: 2,39 [1,00; 5,69]; 0,0399 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]

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Auswirkungen einer Lebererkrankung (Verbesserung um ≥ 15 % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 2,87 [1,12; 7,32]; 0,0195 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]
Hoffnungslosigkeit (Verbesserung um ≥ 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	iRR: 0,60 [0,40; 0,91]; 0,0151 LS Mean Difference: 1,26 [-2,76; 5,27]; 0,5389 Hedges' g: 0,070 [-0,16; 0,30]
SF-36	
MCS (Verbesserung um ≥ 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 ≥ 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]

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
NAFLD/NASH-CLDQ	
Total Score (Verbesserung um ≥ 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 ≥ 15 % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
Keine signifikanten Ergebnisse	
Abgeleiteter Zusatznutzen	Zusatznutzen nicht belegt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zusammenfassend blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels SF-LDQOL, SF-36 und NAFLD/NASH-CLDQ, über den bisherigen Studienverlauf von 52 Wochen sowohl in den Behandlungsarmen mit Resmetirom + optimierter Standardtherapie als auch im Kontrollarm weitestgehend konstant (Tabelle 4-46, Tabelle 4-48, Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-15). In drei von neun leberbezogenen Domänen lagen statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zu Ungunsten von Resmetirom in der binären Analyse vor.

Die Symptome einer MASH-Erkrankung sind bis zum schwer reversiblen, zirrhotischen Stadium meist nur unspezifisch (9, 11). Patienten mit MASH berichten beispielsweise von schlechter Schlafqualität, Schlafapnoe, Angst/Depression, kognitiven Problemen (Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen), Blähungen, Juckreiz und Gelbsucht. Die Patienten berichteten, dass MASH und die damit verbundenen Symptome viele Aspekte ihres Lebens beeinträchtigen (21). Der unspezifische Charakter der Symptome und der Einschränkungen erschwert jedoch bei manchen Patienten die eindeutige Zuordnung zur Erkrankung (21). Beim Erreichen des zirrhotischen MASH-Stadiums verschlechtert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität weiter (22).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 52 Wochen Studienlaufzeit konnte demnach in der Label-Population keine Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt werden. 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 (23). In dieser Population konnte gezeigt werden, dass diese Patienten statistisch signifikante Verbesserungen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielten. 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.

Zusammenfassend zeigen sich in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wenige signifikante Unterschiede. Die Lebensqualität der Patienten blieb in den Behandlungsarmen weitestgehend konstant. Über alle Fragebögen hinweg zeigte sich in zwei Subdomänen ein statistisch signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm und in einer Subdomäne ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm. In allen drei Subdomänen war der Effekt in der MMRM-Analyse jedoch nicht klinisch relevant. Daher ist für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität der **Zusatznutzen** in der Gesamtschau **nicht belegt**.

Sicherheit

Die Sicherheit wurde in der Studie MAESTRO-NASH als unerwünschte Nebenwirkungen inkl. des Schweregrads und System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT) nach MedDRA erfasst. Es zeigten sich weder bei den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE (SUE), der nicht-schweren ($\leq$ Grad 2), schweren ($\geq$ Grad 3) UE, der UE, die zum Therapieabbruch führten, noch der UE, die zum Tode führten, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch differenziert nach SOC und PT gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den SUE und schweren UE. Bei den prädefinierten UE von besonderem Interesse (3-Punkte schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (3-point major adverse cardiac events, 3-PT MACE), weitere MACE und medikamenteninduzierte Leberschäden (Drug-induced liver injury, DILI)) gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-73, Tabelle 4-3). DILIs traten in keinem Behandlungsarm auf (Tabelle 4-93).

Lediglich bei UE jeglichen Schweregrads, differenziert nach SOC und PT, konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden. Bis Woche 52 wurden die meisten Ereignisse für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (61,7 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vs. 59,6 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. 56,8 % im Kontrollarm), „Infektionen“ (58,7 % vs. 52,3 % vs. 56,4 %) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (41,9 % vs. 43,0 % vs. 41,6 %) berichtet.

Für die meisten aufgetretenen UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Statistisch signifikante Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben.

Für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom lagen zu Woche 52 für den PT Abdominale Beschwerden der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit einem relativen Risiko (RR) von 0,14 (95 %-KI: [0,02; 1,06]; $p = 0,0242$) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Resmetirom vor. Ebenfalls zeigte sich für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Resmetirom (RR [95 %-KI] = 0,34 [0,13; 0,86]; $p = 0,0148$).

Statistisch signifikante Nachteile zu Ungunsten von Resmetirom lagen hingegen Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom im SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die zugehörigen PT Diarrhoe (RR [95 %-KI] = 1,56 [1,08; 2,24]; $p = 0,0184$), PT Übelkeit (RR [95 %-KI] = 2,00 [1,35; 2,95]; $p = 0,0004$) und PT Erbrechen (RR [95 %-KI] = 2,13 [1,15; 3,96]; $p = 0,0142$) im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vor. Weitere statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten von Resmetirom zeigten sich im PT Pruritus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR [95 %-KI] = 1,74 [1,00; 3,02]; $p = 0,0490$).

Für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom lagen zu Woche 52 für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen mit dem PT Schmerzen in einer Extremität statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Resmetirom vor (RR [95 %-KI] = 0,33 [0,12; 0,95]; $p = 0,0278$). Auch die SOC Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort (RR [95 %-KI] = 0,68 [0,47; 0,99]; $p = 0,0405$) und der PT Kontusion der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (RR [95 %-KI] = NE [NE; NE]; $p = 0,0240$; Risikodifferenz (RD) [95 %-KI] = -3,30 [-5,31; 1,29]; $p = 0,0240$) zeigten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Resmetirom gegenüber der Kontrolle.

Auch im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom zeigten sich zu Woche 52 Nachteile im Vergleich zum Kontrollarm in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Die betroffenen PT waren entsprechend der PT Diarrhoe (RR [95 %-KI] = 2,09 [1,49; 2,93]; $p < 0,0001$) und der PT Ausschlag (RR [95 %-KI] = 2,68 [1,30; 5,51]; $p = 0,0056$).

Tabelle 4-3: 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
Sicherheit	
Schwerwiegende UE	
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
Schwere UE (≥ Grad 3)	
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
UE, die zum Therapieabbruch führten	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,04 [0,52; 2,05]; 0,9175
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,75 [0,95; 3,13]; 0,0738
UE, die zum Tod führten	
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
UE nach SOC und PT	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
PT: Diarrhoe	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,56 [1,08; 2,24]; 0,0184
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,09 [1,49; 2,93]; < 0,0001
PT: Übelkeit	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,00 [1,35; 2,95]; 0,0004
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
PT: Erbrechen	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,13 [1,15; 3,96]; 0,0142
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]; 0,0242
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]; 0,0278
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]; 0,0490
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]; 0,0056
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]; 0,0240 RD [95 %-KI] = -3,30 [-5,31; 1,29]; 0,0240
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse

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: 0,68 [0,47; 0,99]; 0,0405	
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,34 [0,13; 0,86]; 0,0148	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse	
SUE nach SOC und PT		
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	
Schwere UE (≥ Grad 3) nach SOC und PT		
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Kein schweres UE hat die Schwelle von ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm überschritten	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie		
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

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt
	Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

Fazit Sicherheit

Am häufigsten wurden UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ berichtet. Diarrhoe und Übelkeit traten am häufigsten nach Behandlungsbeginn auf, waren mild bis moderat in der Schwere und klangen selbstlimitierend nach zwei bis drei Wochen ab (1).

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. Es traten keinerlei als DILI eingestufte Ereignisse in der Label-Population auf, was für die Verträglichkeit von Resmetirom spricht. Resmetirom wird im Allgemeinen gut vertragen. Auf Basis der vorgelegten Daten lässt sich hier zwar **ein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Resmetirom **nicht belegen**, aber auch **kein Nachteil** nachweisen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die von MASH betroffenen Patienten zeigen im frühen Fibrorestadium der Erkrankung häufig nur unspezifische Symptome wie diffuse Abdominalschmerzen oder Müdigkeit (9, 11). Bei fortschreitender Erkrankung und bei bereits fortgeschrittenen Fibrorestadien (F2 oder F3) liegt häufig eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität vor (21). 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 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnitt zur Patientenrelevanz des *Endpunkts* Fibrose-Response) (9-12). Dies wird auch anhand eines weltweiten Anstiegs an MASH-bedingter Leberzirrhose, HCC und daraus resultierenden Lebertransplantationen ersichtlich (4, 8, 10, 13), wodurch der hohe therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Therapien, die die ursächliche Erkrankung MASH adressieren, verdeutlicht wird.

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 Fibroestadium. 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 (24) 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.

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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Resmetirom (Rezdiffra®) als Monotherapie 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 (Fibrostadien F2 bis F3) besteht (1). Die frühere Bezeichnung für MASH – nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) wird nicht mehr verwendet, findet sich jedoch noch im Studienprogramm zu Resmetirom wieder.

Ziel des vorliegenden Modul 4A ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Resmetirom in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

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 (1).

Intervention

Resmetirom wird gemäß Produktinformation oral einmal täglich verabreicht. Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg erhalten eine Dosis von 80 mg Resmetirom, während Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg eine Dosis von 100 mg Resmetirom einnehmen (1).

Vergleichstherapie

Die Festlegung der zVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgesprächs am 25.04.2025 (Vorgangsnummer: 2025-B-036) durch den G-BA. In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen als zVT (2, 3).

Der G-BA setzt voraus, dass zur Behandlung der Komorbiditäten eine „dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird“. Die Standardtherapie sollte auch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Empfehlungen zur Gewichtsreduktion und Bewegung einschließen, wobei chirurgische Interventionen nur in Einzelfällen angezeigt sind und keine regelhafte Therapieoption darstellen (2).

Der G-BA spezifiziert weiterhin, dass Anpassungen der Therapie (z. B. Dosisanpassungen, Therapiewechsel oder -initiierung) im Protokoll ermöglicht werden sollen und Begleitmedikationen sowie unterstützende Maßnahmen zur Behandlung der Komorbiditäten und Behandlung der Folgesymptome oder -erkrankungen zu dokumentieren sind. Sofern keine Optimierung durchgeführt wird, „ist zu dokumentieren, dass ggf. bestehende Therapieoptionen nicht geeignet sind, nicht vertragen werden bzw. ausgeschöpft sind“ (2).

Der G-BA setzt ebenso voraus, dass die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der oben genannten Komorbiditäten in beiden Therapiearmen durchgeführt wurde. Wenn im Vergleichsarm eine optimierte Standardtherapie angeboten wird, könne zum Zwecke der Verblindung auch Placebo (im Vergleichsarm) gegeben werden (2).

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

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt in allen Nutzendimensionen anhand der in Tabelle 4-4 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte:

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1

Endpunkte	MAESTRO-NASH	MGL-3196-05	MAESTRO-NAFLD-1
Mortalität			
Gesamtüberleben	X	X	X
Morbidität			
NASH-Resolution Response	X	X	-
Fibrose-Response	X	X	-
Verbesserung des MRI-PDFF	X	X	X
Verbesserung der VCTE LSM und CAP	X	-	X
Verbesserung der MRE	X	-	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-LDQOL	X	-	X
CLDQ-NAFLD/NASH	X	-	X
SF-36	X ^a	X	X ^a
WPAI-NASH	X	-	X
Sicherheit			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	X	X	X
- Gesamt			
- Nach SOC und PT ^b			
Schwere UE	X	X	X
- Gesamt			
- Nach SOC und PT ^c			
SUE	X	X	X
- Gesamt			
- Nach SOC und PT ^c			
UE, die zum Therapieabbruch führten	X	X	X
UE von besonderem Interesse	X	- ^d	X
a: Der SF-36 wurde als Teil des SF-LDQOL erhoben und post hoc separat ausgewertet. b: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. c: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. d: Es waren keine UE von besonderem Interesse definiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Resmetirom soll anhand von randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) bewertet werden, die mittels einer systematischen Literaturrecherche bzw. Studienregisterrecherche identifiziert werden sollen (siehe Abschnitt 4.2.2). Zudem soll die methodische Qualität dieser RCT-Studien anhand des Verzerrungspotentials bestimmt werden (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung werden in der nachfolgenden Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene mit nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) besteht ^b	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Resmetirom entsprechen	Studienpopulation gemäß Produktinformation (1)
Intervention	Resmetirom Patienten mit KG < 100 kg: 80 mg Patienten mit KG ≥ 100 kg: 100 mg je 1 Tablette, einmal täglich oral	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapie-schemata abweichend von der Produktinformation	Intervention gemäß Produktinformation (1)
Vergleichstherapie	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen ^c	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapie-schemata abweichend von der Produktinformation	zVT gemäß G-BA (2) in der Dosierung gemäß Produktinformation (1)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Endpunkte	mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (25)
Studientyp	RCT	keine RCT (z. B. Tier-studien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-inter-ventionelle Studien, Phase I-Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerfO (25)
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chro-nischer Erkrankungen
Publikationstyp ^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnis-bericht aus einem Studien-register oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden In-formationen zur Beur-teilung von Methodik-/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikationen ohne zusätzliche Informationen) In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studien-registereinträge, welche ebenfalls in der Studien-registersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Daten-verfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. b: Es wurden sowohl Publikationen/Studien eingeschlossen, die die alte Nomenklatur NASH beinhalteten als auch solche, die die neue Benennung MASH verwendeten. c: Der G-BA setzt voraus, dass die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der oben genannten Komorbiditäten in beiden Therapiearmen durchgeführt wurde. Wenn im Vergleichsarm eine optimierte Standardtherapie angeboten wird, könne zum Zwecke der Verblindung auch Placebo (im Vergleichsarm) gegeben werden. Es werden daher auch Studien mit Placebo im Kontrollarm eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Literaturrecherche, zur Identifizierung von Primärpublikationen zu relevanten Studien, wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 09.07.2025). Diese erfolgte in Hinblick auf die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Die Suche dient der Identifizierung von RCT-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Die Suche wurde in MEDLINE und EMBASE auf deutsch- und englischsprachige Literatur eingeschränkt. Zusätzlich wurde in beiden Datenbanken die Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT-Studien mittels des validierten und in der Verfo empfohlenen Wong-Filters eingegrenzt (26). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT verwendet (27). Für die Suche in Cochrane gab es keine Einschränkung auf RCT.

Die Suchstrategien für die einzelnen Literaturrecherchen sind jeweils in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde gemäß Dossievorlage in den Datenbanken clinicaltrials.gov, dem Studienregister der Europäischen Union (European Union Clinical Trials Register, EU-CTR), dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), dem internationalen Metaregister klinischer Studien (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ICTRP), dem Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA), dem Clinical Trials Information System (CTIS) sowie dem Arzneimittelinformationssystem (AMIS) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 09.07.2025). Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien nach RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe für Wirkstoffname Resmetirom sowie der Synonyme „Rezdiffra“, „MGL3196“, „VIA3196“, „ab287153“, „B3010“, „2-(3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-ylloxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro(1,2,4)triazine-6-carbonitrile“ oder „920509-32-6“ durchsucht (Suchzeitpunkt: 09.07.2025).

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

Auf die Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie bei der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde gemäß VerfO in Anhang 4-B verzichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst von zwei Personen unabhängig voneinander nach Titel und Abstract auf ihre Relevanz hin geprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im Folgenden im Volltext gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen wurden in diesem Schritt ebenfalls durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst.

Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

Suche in Studienregistern

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person, aufgelöst. Als relevant identifizierte Studien wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D hinterlegt. Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Recherchen auf der Seite der AMICE und der EMA in Anhang 4-D wurde gemäß VerfO verzichtet.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die bei der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion, falls notwendig unter Hinzunahme einer dritten Person, aufgelöst und relevante Studien dem Studienpool (Abschnitt 4.3.1.1.5) hinzugefügt.

Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus der Recherche auf der Internetseite des G-BA in Anhang 4-D wurde gemäß VerfO verzichtet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Verzerrungspotential auf Studienebene

In die Bestimmung des Verzerrungspotentials flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Prüfarzt ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden Angaben aus dem statistischen Analyseplan (statistical analysis plan, SAP), dem Studienprotokoll (clinical study protocol, CSP), dem Studienbericht (clinical study report, CSR), der Publikation zur Studie und aus den Studienregistereinträgen miteinander verglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie die Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung als niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zum Umsetzen des „Intent-to-treat“ (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.⁽¹⁾ⁿ

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen eingeschlossener RCT-Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 der CONSORT-Statements 2010 (28) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Resmetirom ist zugelassen 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. Da die hier beschriebenen Studien ursprünglich Patienten verschiedener Fibrosestadien einschlossen und die Dosierung nicht gewichtsabhängig erfolgte, wurden für das vorliegende AMNOG Dossier die Studienpopulationen aller dargestellten Studien zugeschnitten, um nur Patienten im Anwendungsgebiet von Resmetirom zu umfassen.

Die Label-Population ist definiert als Erwachsene mit nicht zirrhotischer MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3). Die Dosis von Resmetirom ist entsprechend der Produktinformation gewichtsabhängig (1). Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg erhalten eine Dosis von 80 mg Resmetirom, Patienten mit einem Körpergewicht ab 100 kg erhalten 100 mg Resmetirom.

Die post-hoc berechneten Label-Populationen werden für die Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1 für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1) herangezogen. Diese Populationen umfassen weniger als 80 % der ITT-Populationen. Daher wurden alle im Voraus geplanten Analysen erneut auf der Grundlage dieser jeweiligen Subpopulation durchgeführt. Die genaue Beschreibung der post-hoc berechneten Label-Populationen wird in diesem Kapitel im Abschnitt „Post-hoc Label-Population“ beschrieben.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet die Studie MAESTRO-NASH (MGL-3196-11). Die Studie MAESTRO-NASH (MGL-3196-11), nachfolgend MAESTRO-NASH genannt, wird herangezogen, um den Zusatznutzen von Resmetirom gegenüber der zVT zu bestimmen. Die Studien Phase II NASH (MGL-3196-05) sowie MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14), nachfolgend als MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1 bezeichnet, werden nur supportiv dargestellt. Ein Zusatznutzen wird von diesen beiden Studien aufgrund methodischer Limitationen nicht beansprucht.

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 (siehe Abschnitt 4.3.1). Da diese Studie zum Zeitpunkt der Einreichung des AMNOG-Dossiers noch andauert und eine der in Anhang II E der Rezdiffra® Produktinformation aufgeführten Maßnahmen darstellt, die zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom bei der zugelassenen Patientenpopulation vom Zulassungsinhaber abgeschlossen werden muss, darf eine frühzeitige Entblindung nicht erfolgen. Um die Integrität dieser Studie somit sicher zu stellen, arbeitete nur ein kleines Team an den Analysen des Interimsdatenschnittes für das AMNOG-Dossier.

Studie MGL-3196-05 war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase II Studie, die Patienten mit MASH und biopsiebestätigter Leberfibrose einschloss. Die Patienten erhielten entweder 80 mg Resmetirom oder Placebo. In beiden Studienarmen war die Behandlung von Komorbiditäten möglich. Zu Baseline waren die Patienten zum größten Teil im Fibrorestadium F1 und damit nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets. Die Studie war daher nicht gepowert, um Änderungen der Fibrorestadien in der Population mit Patienten mit Leberfibrose der Stadien F2 bis F3 zu bewerten. Durch den Zuschnitt der Patienten, auf Patienten im Fibrorestadium F2 bis F3 und mit der korrekten, gewichtsabhängigen Resmetirom Dosierung ist die für die Auswertung zur Verfügung stehende Population stark reduziert und die Studienarme nicht länger balanciert. Aufgrund dieser Unsicherheiten werden die Ergebnisse der Studie MGL-3196-05 nur unterstützend präsentiert.

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie MAESTRO-NAFLD-1 untersuchte unter anderem Patienten mit MASLD (mutmaßlich MASH). Das Ziel der Studie war, die Sicherheit und Verträglichkeit der einmal täglichen oralen Verabreichung von 80 mg bzw. 100 mg Resmetirom im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen zu untersuchen. Für den Einschluss in die Studie MAESTRO-NAFLD-1 war keine durch Biopsie bestätigte Fibrose notwendig. Es wurde daher keine Stratifizierung nach Fibrorestadium in der Studie vorgenommen. Zum Einschluss in die Label-Population wurde das Fibrorestadium daher durch NIT bestmöglich bestimmt. Daher bestehen auch hier Unsicherheiten in der Aussagekraft und die Studie MAESTRO-NAFLD-1 wird nur unterstützend präsentiert.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Parameter, Kategorien und statistischen Maße der Patientencharakteristika für die Gesamt- und Sicherheitspopulation der Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1 dargestellt (Tabelle 4-6) (29-31).

Tabelle 4-6: Übersicht der Patientencharakteristika der Studie MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1.

Parameter Statisches Maß	MAESTRO-NASH	MGL-3196-05	MAESTRO-NAFLD-1
Alter MW (SD), Median (Min, Max)	Jahre	Jahre	Jahre
Altersgruppe n (%)	< 40 Jahre ≥ 40 – < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Alterskategorie nach Median n (%)	-	< Median ≥ Median	-
Geschlecht n (%)	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich
Abstammung n (%)	Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Indianer oder Alaska-Ureinwohner Ureinwohner Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln Andere Nicht erfassbar	Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Indianer oder Alaska-Ureinwohner Ureinwohner Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln Verschiedene Andere	Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Indianer oder Alaska-Ureinwohner Ureinwohner Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln Andere Nicht erfassbar
Ethnizität n (%)	Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Nicht berichtet Nicht erfassbar Unbekannt	Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino	Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino
Körpergröße MW (SD), Median (Min, Max)	cm	cm	cm
Körpergewicht MW (SD), Median (Min, Max)	kg	kg	kg
BMI bei Baseline MW (SD), Median (Min, Max)	kg/m ²	kg/m ²	kg/m ²

Parameter Statisches Maß	MAESTRO-NASH	MGL-3196-05	MAESTRO- NAFLD-1
BMI-Gruppe bei Baseline n (%)	< 25 (kg/m ²) ≥ 25 – 30 (kg/m ²) ≥ 30 (kg/m ²)	< 30 (kg/m ²) ≥ (30 kg/m ²)	< 30 (kg/m ²) ≥ (30 kg/m ²) Fehlend
Fibroestadium zu Baseline (n (%))	Nach Stadium	Nach Stadium	-
Fibroestadium bei Randomisierung (n (%))	Nach Stadium	-	-
Alkoholkonsum n (%)	Nie Ehemals Aktuell Fehlend	-	-
T2D bei Baseline n (%)	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein
Bluthochdruck bei Baseline n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
Dyslipidämie bei Baseline n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
NAS Score beim Screening MW (SD), Median (Min, Max)	-	Punktzahl	-
NAS-Kategorie beim Screening n (%)	< 5 ≥ 5	< 5 ≥ 5	-
FibroScan VCTE-Wert beim Screening MW (SD), Median (Min, Max)	kPa	-	kPa
FibroScan CAP-Score beim Screening MW (SD), Median (Min, Max)	dB/m	-	dB/m
Steifigkeit nach MRE-Wert beim Screening MW (SD), Median (Min, Max)	kPa	-	kPa
Hepatische Fettfraktion nach MRI-PDFF beim Screening MW (SD), Median (Min, Max)	%	%	%
Hepatische Fettfraktion nach MRI-PDFF- Kategorie beim Screening n (%)	-	< 20 % ≥ 20 %	-
eGFR-Kategorie beim Screening n (%)	≥ 30 - < 45 ml/min/1,73 m ² ≥ 45 ml/min/1,73 m ²	-	≥ 30 - < 45 ml/min/1,73 m ² ≥ 45 ml/min/1,73 m ²
Anamnese einer dokumentierten ASCVD n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein

Parameter Statisches Maß	MAESTRO-NASH	MGL-3196-05	MAESTRO- NAFLD-1
HOMA-IR zu Baseline MW (SD), Median (Min, Max)	Index	-	Index
T4-Ersatztherapie zum Screening- Zeitpunkt n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
T4-Therapie > 75 µg/Tag zum Screening- Zeitpunkt n (%)	≤ 75 > 75 Keine Behandlung	-	≤ 75 > 75 Keine Behandlung
Statin-Therapie zu Baseline n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
Statin-Intensität zu Baseline n (%)	Hoch Moderat Gering Keine Behandlung	-	Hoch Moderat Gering Fehlend
Andere Lipidtherapie zu Baseline n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
GLP-1-Therapie zu Baseline n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
SGLT2-Therapie zu Baseline n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
Insulin-Therapie zu Baseline n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
Antihypertensive Therapie zu Baseline n (%)	Ja Nein	-	Ja Nein
LDL-C bei Baseline MW (SD), Median (Min, Max)	mg/dl	mg/dl	mg/dl
HDL-C bei Baseline MW (SD), Median (Min, Max)	mg/dl	mg/dl	mg/dl
Triglyzeride bei Baseline MW (SD), Median (Min, Max)	mg/dl	mg/dl	mg/dl
HbA1c bei Baseline MW (SD), Median (Min, Max)	%	-	%
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (29-31)			

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben. Die Endpunkte werden gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1

Endpunkte	MAESTRO-NASH	MGL-3196-05	MAESTRO-NAFLD-1
Mortalität			
Gesamtüberleben	X	X	X
Morbidität			
NASH-Resolution Response	X	X	-
Fibrose-Response	X	X	-
Verbesserung des MRI-PDFF	X	X	X
Verbesserung der VCTE LSM und CAP	X	-	X
Verbesserung der MRE	X	-	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-LDQOL	X	-	X
CLDQ-NAFLD/NASH	X	-	X
SF-36	X ^a	X	X ^a
WPAI-NASH	X	-	X
Sicherheit			
UE (unabhängig vom Schweregrad)			
- Gesamt	X	X	X
- Nach SOC und PT ^b			
Schwere UE			
- Gesamt	X	X	X
- Nach SOC und PT ^c			
SUE			
- Gesamt	X	X	X
- Nach SOC und PT ^c			
UE, die zum Therapieabbruch führten	X	X	X
UE von besonderem Interesse	X	- ^d	X
a: Der SF-36 wurde als Teil des SF-LDQOL erhoben und post hoc separat ausgewertet. b: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. c: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. d: Es waren keine UE von besonderem Interesse definiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Mortalität ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt (25). In den zugrundeliegenden Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1 wurde dieser Endpunkt nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response

Die Endpunkte NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response wurden in den Studien MAESTRO-NASH und MGL-3196-05 erhoben.

Operationalisierung MAESTRO-NASH

Die beiden ko-primären Endpunkte der MAESTRO-NASH Studie waren NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response zu Woche 52. Beide Endpunkte basieren auf der Auswertung von Leberbiopsien, die vor und nach der Therapie bei der Screening-Untersuchung und zu Woche 52 durchgeführt wurden. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden die Leberbiopsien auch zum Zeitpunkt des Studienabbruchs durchgeführt. Die Leberbiopsie zu Woche 52 musste innerhalb von ± 10 Tagen der entsprechenden Visite während der Einnahme des Studienmedikaments erfolgen. Wenn ein Patient die Behandlung jedoch innerhalb von 24 bis 36 Wochen nach Behandlungsbeginn abbrach, war eine Biopsie zu Behandlungsende nicht erforderlich (32).

Auch die EMA betrachtet die ko-primären Endpunkte NASH-Resolution-Response und Fibrose-Responder (ohne Verschlechterung der MASH) als akzeptable, intermediäre Endpunkte bei MASH mit F2 oder F3 Fibrorestadium (33). Die Wirksamkeit in Bezug auf diese beiden Endpunkte sollte in ko-primärerweise nachgewiesen werden, d. h. beide müssen unabhängig voneinander einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zu Placebo aufweisen. Diese hohen Anforderungen sollen gewährleisten, dass die verwendeten Endpunkte herangezogen werden können, um mit größtmöglicher Sicherheit das Auftreten leberbedingter Komplikationen im Langzeitverlauf frühzeitig vorhersagen zu können (33). Die Verwendung von sinnvoll geeigneten Surrogatendpunkten für eine beschleunigte Zulassung in der MASH-Arzneimittelentwicklung wird von internationalen, regulatorischen Behörden anerkannt, um zu berücksichtigen, dass klinische Ergebnisse bei Lebererkrankungen Jahre benötigen können, bis sie klinisch evident werden (20). Die MAESTRO-NASH Studie wurde in Übereinstimmung mit den EMA-Leitlinien konzipiert und verwendete die ko-primären Endpunkte NASH-Resolution-Response und Fibrose-Responder (ohne Verschlechterung der MASH).

Die Leberbiopsien wurden gemäß dem Handbuch für Leberbiopsien und dem Dokument „Consensus Process for Biopsy Scoring“ ausgewertet, wobei zwei NASH Clinical Research Networks (CRN) System-erfahrene MASH-Pathologen hinzugezogen wurden, die für die unabhängige Auswertung und Interpretation aller in der Studie durchgeführten Leberbiopsien verantwortlich waren, einschließlich der Beurteilung des Fibrosestadiums, der portalen Entzündung, des NAS und aller anderen Leberpathologien. Die Pathologen wurden hinsichtlich der Zuweisung des Studienmedikaments und hinsichtlich der Reihenfolge der Biopsien, Behandlungsbeginn oder Behandlungsende verblindet (29).

Die Verwendung einer innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung durchgeführten Leberbiopsie war möglich, sofern die folgenden Kriterien eingehalten wurden (32):

- 1) Keine signifikanten Änderungen des metabolischen Zustands des Patienten bzgl. Diabetes Kontrolle und Medikation, Lipidstoffwechsel und/oder Änderungen des Gewichts von > 5%)
- 2) Keine Änderung der Anwendung einer NASH-Therapie (z. B. Therapie mit nachgewiesener Wirkung auf die Leberbiopsie oder Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA)) seit dem Zeitpunkt der Biopsie.
- 3) Innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung keine Änderung bei der Einnahme von Medikamenten, die als Ausschlusskriterien aufgeführt sind

Veränderungen im Schweregrad der MASH bzw. inwieweit eine Resolution der MASH erreicht wurde, wurde mittels des NAS erfasst (32). Der NAS ist ein histologisches Scoring-System, das die ungewichtete Summe der Werte für Steatose (0 – 3), lobuläre Entzündung (0 – 3) und hepatozelluläre Ballonierung (0 – 2) zu einem Gesamtscore zusammenfasst, wobei die Gesamtpunktzahl von 0 – 8 reicht (Tabelle 4-8) (32, 34, 35). Ein Wert ≥ 4 mit Steatose und Ballonbildung deutet im Allgemeinen auf MASH hin, während Werte < 3 als "nicht MASH" diagnostiziert werden (32).

Das Fibrosestadium wurde wie in Tabelle 4-8 dargestellt nach den Kriterien des NASH CRN bewertet.

Tabelle 4-8: Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Activity Score (NAS)

Histologisches Merkmal	Score	Definition der Kategorie
Steatose	0	< 5 %
	1	5 – 33 %
	2	34 – 66 %
	3	≥ 66 %
Hepatozyten-Ballonierung	0	keine
	1	wenig
	2	viel
Lobuläre Entzündung	0	keine

Histologisches Merkmal	Score	Definition der Kategorie
	1	1 – 2 Herde pro ×20-Feld
	2	2 – 4 Herde pro ×20-Feld
	3	> 4 Herde pro ×20-Feld
Fibrose	0	Keine Fibrose
	1A	Zone 3 leichte perisinusoidale Fibrose
	1B	Zone 3 mäßige perisinusoidale Fibrose
	1C	Nur periportale/portale Fibrose
	2	Zone 3+ periportale/portale Fibrose
	3	Übergreifende Fibrose
	4	Zirrhose
Hinweis: Ein Wert von ≥ 4 mit Steatose und Hepatozyten-Ballonierung gilt im Allgemeinen als diagnostischer Nachweis für MASH, aber auch Patienten mit niedrigeren NAS-Werten können MASH haben, wenn Steatose und Hepatozyten-Ballonierung vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (29, 32)		

NASH-Resolution Response

Eine NASH-Resolution Response zu Woche 52, war in der Studie MAESTRO-NASH definiert: als eine Reduktion des NAS um mindestens zwei Punkte, ohne dass eine Verschlechterung der Fibrose vorlag. Eine Auflösung der MASH beinhaltet (32):

- Die komplette Abwesenheit von Ballonierung (Score = 0) und keine oder milde Entzündung (Score 0 bis 1) in Kombination mit einer Reduktion des NAS um mindestens zwei Punkte
und gleichzeitig
- Keine Verschlechterung der Fibrose definiert als Progression um mindestens 1 Stadium im Vergleich zur Baseline.

Fibrose-Response

Eine Verbesserung der Fibrose war definiert, als eine Verbesserung um mindestens ein Fibrorestadium ohne Verschlechterung des NAS (Ballonierung, lobuläre Entzündung und Steatose) gegenüber der Biopsie zu Baseline. Anhand des Fibrose-Scores wurden diejenigen Patienten ermittelt, bei denen sich das Fibrorestadium um ≥ 1 Punkt verbessert hatte, ohne dass sich der NAS verschlechtert hatte (Fibrose ≥ 1 Stage Responder) (29).

Für die Interpretation beider ko-primären Endpunkte wurde das folgende Vorgehen in Bezug auf Ereignisse festgelegt und angewendet, die einen potenziellen Einfluss auf die histologischen Befunde haben könnten:

Tabelle 4-9: Vorgehen in Bezug auf potenziell Endpunkt-relevante Ereignisse

Zwischenfall	Strategie mit dem Zwischenfall umzugehen	Auswertung der Patientendaten
• Reduzierung der Dosierung der Studienmedikation • Änderungen in der Anwendung der folgenden potenziellen Begleitmedikamente: GLP-1-Agonisten (z. B. Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid und Albiglutid), Vitamin E oder Pioglitazon oder die Verwendung von neu zugelassenen Medikamenten zur Behandlung von MASH. • Aggressive Beratung zur Gewichtsabnahme oder aggressive selbstgesteuerte Diätkontrolle oder Gewichtszunahme aufgrund der Nichteinhaltung von Anweisungen, die zu einem signifikanten Gewichtsverlust (> 9,5 %) führen • Signifikante Gewichtszunahme (> 9,5 %) • Nichteinhaltung der Dosierung und versäumte Visiten, verursacht durch die COVID-19-Pandemie • Nichteinhaltung des Dosierungsplans (mehrfache versäumte Dosen) • Verwendung von (verbotenen/erlaubten) Begleitmedikamenten • Übermäßiger Alkoholkonsum/Alkoholismus • Beendigung der Prüfbehandlung, aber Fortsetzung der Studie ohne Biopsie in Woche 52	Strategie mit behandlungsrelevanten Maßnahmen	Alle Daten der Leberbiopsie in Woche 52 werden wie erhoben verwendet.
Zusammengesetztes klinisches Ereignis vor der Leberbiopsie in Woche 52	Strategie mit zusammengesetzten Ereignissen ^a	Non-Responder
Leberbiopsie in Woche 52 fehlt oder ist aus Gründen, die nicht mit der COVID-19-Pandemie in Zusammenhang stehen, nicht möglich	Strategie mit zusammengesetzten Ereignissen ^b	Non-Responder
a: Wenn ein Patient einen Zwischenfall in Form eines zusammengesetzten klinischen Ereignisses vor seiner Leberbiopsie in Woche 52 erlebt, wird der Patient als Non-Responder betrachtet. b: Wenn ein Patient einen Zwischenfall in Form einer fehlenden oder außerhalb des Zeitfensters liegenden Leberbiopsie in Woche 52 erlebt, wird der Patient als Non-Responder betrachtet, es sei denn, dies ist auf einen COVID-19-bezogenen Grund zurückzuführen. In solchen Fällen werden die Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (36)		

Bei Auftreten folgender klinischer Ereignisse vor der Leberbiopsie in Woche 52 wurde ein Nicht-Erreichen der primären Endpunkte (= Non-Response) definiert (29, 36):

- Patient verstorben
- Lebertransplantation

- Hepatische Dekompensationsereignisse, definiert als
 - Aszites, der eine chronische diuretische Behandlung erfordert
 - Hepatische Enzephalopathie Grad 2 oder höher, die einen mindestens 24-stündigen Krankenhausaufenthalt erfordert
 - Varizenblutung, die einen Krankenhausaufenthalt und eine Bluttransfusion erfordert
- Histologisches Fortschreiten zur Zirrhose (bestimmt durch zentrale Pathologen der Studie)
- Bestätigter Anstieg des Modells für Lebererkrankungen im Endstadium (Model for end-stage liver disease, MELD)-Scores von < 12 auf ≥ 15 (außer bei erhöhtem internationalem normiertem Verhältnis (international normalized ratio, INR)-Wert aufgrund einer Antikoagulanzen-therapie oder eines Laborfehlers; erhöhtem Bilirubin aufgrund einer bei Studienbeginn festgestellten Gilbert-Syndrom-Diagnose; oder aufgrund eines erhöhten Kreatinins infolge einer chronischen Nierenerkrankung, die nicht mit einer Lebererkrankung zusammenhängt).

Bei einer fehlenden oder außerhalb des definierten Zeitfensters liegenden Woche 52-Leberbiopsie, wurde der Patient als Non-Responder betrachtet, es sei denn, dies war auf einen COVID-19-bezogenen Grund zurückzuführen. In diesen Fällen wurden die Patienten von der Analyse ausgeschlossen (36).

Operationalisierung MGL-3196-05

NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response in Studie MGL-3196-05 wurden anhand von Leberbiopsien bewertet, die zum Screening und zu Woche 36 entnommen wurden. Bei vorzeitigem Studienabbruch wurde ebenfalls eine Leberbiopsie entnommen. Die Leberbiopsien wurden von einem zentralen Gutachter erfasst. Eine Leberbiopsie beim Screening war nur erforderlich, wenn keine qualifizierende Leberbiopsie des Patienten, die nicht älter als 180 Tage vor der Randomisierung war, zur Verfügung stand (37).

Die Verwendung einer historischen Biopsie war möglich, wenn die Patienten keine Veränderung des Stoffwechselstatus (Diabetes, Fettstoffwechsel und/oder $> 5\%$ Gewichtszunahme oder -abnahme) oder eine Änderung der Diabetesmedikation aufwiesen. Lag keine Biopsie aus der Vergangenheit vor, musste bei den Patienten vor der Leberbiopsie ein Leberfettgehalt von $\geq 10\%$ im MRI-PDFF nachgewiesen werden (37).

Wenn der Arzt des Patienten der Meinung war, dass der Patient von einer Leberbiopsie profitieren würde und ihm zu einer solchen geraten wurde, konnte der Patient sich vor der MRI-PDFF einer Leberbiopsie unterziehen. Die Leberbiopsie in Woche 36 musste in einem Zeitfenster von -10 Tagen bis +3 Tagen in Bezug auf die Untersuchung in Woche 36 durchgeführt werden (37).

NASH-Resolution-Response:

In der Studie MGL-3196-05 war die NASH-Resolution-Response definiert als komplette Abwesenheit von Ballonierung (Score = 0) und keine oder milde Entzündung (Score 0 bis 1) (38).

Fibrose-Response:

In der Studie MGL-3196-05 war die Fibrose-Response definiert als Verringerung der Fibrose um ≥ 1 Stadium. Weiterhin wurde die Anzahl der Patienten mit Verringerung der Fibrose um ≥ 1 Stadium und ohne Verschlechterung bei einer NAS-Komponente berechnet (30, 38).

Validität

Die Erhebung des Endpunktes NASH-Resolution-Response erfolgte mittels der Auswertung histologischer Leberbiopsieproben durch zwei spezialisierte MASH-Pathologen. Diese bewerteten die Proben unabhängig voneinander auf die oben beschriebenen Kriterien hin und waren gegenüber der Intervention verblindet (36).

Der NAS ist ein validiertes Scoring-System, das vom NASH CRN zur Klassifizierung von Leberbiopsieproben in klinischen Studien entwickelt wurde (34, 39, 40). Das NAS ist das am besten validierte und am weitesten akzeptierte Klassifizierungssystem für MASH (33).

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Auswertung zu bestätigen.

Patientenrelevanz

Weltweit entwickelt sich MASH zunehmend zur Hauptursache für Leberzirrhose, HCC und Lebertransplantation (4, 8, 10, 13). Obwohl MASH als fortgeschrittene Hepatopathie angesehen wird (41), haben die meisten Patienten bis zum schwer reversiblen, zirrhotischen Stadium nur unspezifische Symptome wie diffuse Abdominalschmerzen oder Müdigkeit (9, 11). Dieser Krankheitsverlauf erschwert eine frühzeitige Diagnose. Gleichzeitig ist MASH im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (10, 42). Gründe dafür sind eine Assoziation von MASH mit einem erhöhten Risiko für hepatische und extrahepatische Komplikationen wie Leberzirrhose, hepatische Dekompensation, HCC, kardiovaskuläre Erkrankungen und chronische Nierenerkrankungen (6-8, 43).

Eine ausbleibende Behandlung der MASH führt zu einem kontinuierlichen Fortschreiten der Erkrankung bzw. des Fibrorestadiums (44). Die zunehmende Ansammlung von Kollagen, dauerhafte Entzündung und strukturelle Veränderungen in der Leber begünstigen die Entstehung von Zirrhose, dem Endstadium der Fibrose (45). Das Therapieziel bei Patienten mit MASH umfasst daher das Aufhalten der Fibroseprogression oder eine Verbesserung des Fibrorestadiums (4).

Anhand von Studien wird ersichtlich, dass Patienten mit MASH ein signifikant gesteigertes Risiko, eine Zirrhose zu entwickeln, aufweisen (6). Dies ist für einen Anteil von 9 % bis 25 % der Patienten mit MASH innerhalb von 10 bis 20 Jahren der Fall (44). Somit ist das Fibrosestadium prädiktiv für das Risiko einer Zirrhoseentstehung, wobei das Risiko mit jedem höheren Fibrosestadium ansteigt. Die Inzidenzrate für das Fortschreiten zu einer Zirrhose bei Patienten mit MASH und Fibrose im F3-Stadium ist etwa 19-mal höher und bei Patienten im F2-Stadium etwa 4-mal höher als bei Patienten ohne oder mit leichter Fibrose (F0 – F1) (8). Darum haben auch MASH-Patienten, bei denen die Fibrose stabil bleibt oder sich sogar verbessert, eine geringere Prävalenz für Zirrhose im Vergleich zu MASH-Patienten, bei denen die Fibrose voranschreitet (17). Das Fibrosestadium ist auch der beste histologische Marker für die Vorhersage der Gesamtmortalität und der leberbezogenen Mortalität und wie bei der Zirrhose, steigt auch hier das Risiko mit jedem höheren Fibrosestadium an (46, 47). Mehrere Meta-Analysen mit Patienten mit MASLD (14, 15) und Patienten mit MASH/MASLD (16) haben gezeigt, dass das Risiko für Gesamtmortalität und leberbezogene Mortalität mit jedem Fibrosestadium exponentiell ansteigt (14-16). So lagen die gepoolten Effektschätzer für das Risiko der Mortalität bei Patienten mit Fibrosestadium F2 bei 1,2 – 2,5, F3 bei 2,0 – 3,5 und F4 bei 3,3 – 6,4 im Vergleich zu Patienten ohne Fibrose (F0) (14-16). Für das Risiko der leberspezifischen Mortalität waren die Effektschätzer für Patienten mit F2 bei 0,8 – 9,6, mit F3 bei 1,2 – 16,7 und mit F4 bei 3,7 – 42,3 im Vergleich zu Patienten ohne Fibrose (F0), was einem nahezu exponentiellen Anstieg des Risikos über die Fibrosestadien hinweg entspricht (14-16). Dabei verwendeten die Studien unterschiedliche Maße für die Effektschätzung, berufen sich auf unterschiedliche Einzelstudien und gingen methodisch unterschiedlich vor. Der Trend des ansteigenden Risikos für (leberspezifische) Mortalität war in jeder Meta-Analyse konsistent ersichtlich. Die Wahrscheinlichkeit für HCC und Lebertransplantation steigt mit zunehmendem Fibrosestadium signifikant an (17, 18). Diese Studien weisen einen konsistenten, positiven Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für leberbezogene klinische Ergebnisse und zunehmendem Fibrosestadium nach, welcher auch von regulatorischen Behörden anerkannt wird (20).

In den USA hat sich die Zahl der Lebertransplantationen aufgrund von MASH-Zirrhose zwischen 2003 und 2014 mehr als verdoppelt. MASH ist dort inzwischen die zweithäufigste, bald vermutlich häufigste Indikation für eine Lebertransplantation (10, 48). Parallel dazu stieg die Zahl der MASH-bedingten HCC-Fälle zwischen 2002 und 2016 um das 7,7-Fache (18). Trotz Lebertransplantation ist die Rückfallquote hoch: Bis zu 54 % der MASH-Patienten zeigen bereits im ersten Jahr nach Transplantation erneut eine Steatose, im Langzeitverlauf fast 90 % (10). Vergleichbare Ergebnisse sind auch bei europäischen Patienten zu erwarten.

Um die Assoziation zwischen Fibrosestadium und klinischen Endpunkten genauer und systematischer zu untersuchen, führte Madrigal Pharmaceuticals eine eigene systematische Literaturrecherche und explorative Meta-Analyse durch (49). Die Recherche konzentrierte sich auf Studien, die Ergebnisse nach Fibrosestadium in Patienten mit MASH berichteten. Als Endpunkte wurden Zirrhose (mit dekompenzierter Zirrhose als separater Endpunkt), Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, leberbezogene Mortalität, MACE/kardiovaskuläre (cardiovascular, CV)-Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Leberereignisse (major adverse liver outcomes, MALOs), Endstadium der Lebererkrankung (end-stage liver disease, ESLD), Lebertransplantation, HCC sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

Dafür wurden zunächst 2.596 Einzelabstracts selektiert, wovon 279 Publikationen sowie neun weitere durch manuelle Suche einbezogene Artikel, im Volltext gesichtet wurden. Davon berichteten 39 Artikel (33 Einzelstudien) von Patienten mit einer MASH-Diagnose. Analysen wurden separat in zwei verschiedenen Populationen durchgeführt. (1) Eine Population mit Patienten, von denen in jeder Einzelstudie $\geq 80\%$ der Patienten eine MASH hatten (MASH-Mehrheitspopulation). (2) Eine erweiterte Population mit einem beliebigen Anteil an MASH-Patienten, wobei in den Einzelstudien, falls nicht alle Patienten MASH hatten, der verbleibende Anteil anderer Patienten eine MASLD Diagnose hatte (gemischte MASH $\pm$ MASLD-Population). Als Effektschätzer für das Ergebnis von Interesse wurde das Hazard Ratio (HR) herangezogen: adjustiert (aHR), wenn es direkt berichtet wurde oder indirekt berechnet wurde, oder unadjustiert (uHR), wenn angepasste Schätzungen nicht verfügbar waren oder wenn es aus Abbildungen oder Graphen abgelesen wurde.

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse bestätigen die Bedeutung des Fibrosestadiums als Surrogatmarker für zentrale klinische Endpunkte bei Patienten mit MASH und MASLD. Über die untersuchten, leberbezogenen Endpunkte hinweg zeigte sich ein klarer und konsistenter Zusammenhang: mit zunehmendem Fibrosestadium steigt das Risiko für negative klinische Ereignisse erheblich an. Im Folgenden werden die Ergebnisse für jeden Endpunkt detailliert beschrieben.

Leberzirrhose ist das Endstadium der Fibrose, gekennzeichnet durch eine weit fortgeschrittene Vernarbung sowie funktionale Einschränkungen der Leber (45). Dabei wird in die kompensierte und dekompenzierte Zirrhose unterschieden, wobei die dekompenzierte Zirrhose durch portale Hypertonie und Leberinsuffizienz lebensgefährliche Komplikationen verursachen kann (45). Die Meta-Analyse zeigte, dass Patienten der gemischten MASH $\pm$ MASLD-Population mit Fibrosestadium F3 ein doppelt so hohes Risiko für das Fortschreiten zu einer Zirrhose aufwiesen wie Patienten mit F2 (gepooltes aHR [95%-KI]: 2,05 [1,45; 2,90]). Außerdem nahm das Risiko für eine dekompenzierte Zirrhose mit jedem höheren Fibrosestadium kontinuierlich zu. Patienten mit Fibrosestadium F3 – F4 hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Leberdekomensation im Vergleich zu Patienten mit Fibrose im Stadium F0 – F2 (gepooltes aHR [95%-KI]: 10,93 [6,31; 18,92]).

In der MASH-Mehrheitspopulation war eine quantitative Synthese der Daten nicht möglich, doch eine narrative Auswertung deutete ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko für Zirrhose mit Fortschreiten der Fibrose hin. Patienten, bei denen eine Fibroseprogression um mindestens ein Stadium auftrat, hatten im Vergleich zu Patienten ohne Progression ein siebenfach erhöhtes Risiko für eine dekompenzierte Zirrhose. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das Fibrotestadium einen validen Marker für das Zirrhoserisiko darstellt.

Unter Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung wird häufig der MELD-Score eingesetzt, um das Risiko für die Sterblichkeit und die Dringlichkeit für eine Lebertransplantation zu bewerten (50). Ein MELD-Score ≥ 15 spiegelt **ESLD** wider. Narrative Analysen basierend auf zwei Einzelstudien zeigten, dass in der MASH $\pm$ MASLD-Population Patienten im Fibrotestadium F4 ein 3-Fach (aHR [95%-KI]: 3,1 [1,2; 8,1]) bzw. 4-Fach (aHR [95%-KI]: 3,7 [1,8; 7,3]) höheres Risiko für ESLD als Patienten mit F3- bzw. F0 – F2-Fibrose haben und in der MASH-Mehrheitspopulation Patienten im Fibrotestadium F4 ein 2-Fach höheres Risiko für ESLD als Patienten mit F3-Fibrose haben (aHR [95%-KI]: 2,5 [0,8; 10]).

Da im zirrhotischen Stadium F4 die Leberfunktion stark beeinträchtigt ist, liegt auch die Vermutung nahe, dass es eine erhöhte **Mortalität** begünstigt. In der gemischten MASH $\pm$ MASLD-Population bestätigte die Meta-Analyse, dass Patienten mit zirrhotischem Stadium F4 ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit fortgeschrittener Fibrose im Stadium F3 aufweisen (gepooltes aHR [95%-KI]: 2,13 [1,10; 4,10]). Das Risiko war noch höher im Vergleich zu Patienten mit Fibrotestadien F0 – F2 (gepooltes uHR [95%-KI]: 5,63 [3,15; 10,06]). Patienten mit fortgeschrittener Fibrose, zusammengefasst als F3 – F4, hatten im Vergleich zu Patienten mit früher Fibrose (F0 – F2) ein signifikant erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität (gepooltes aHR [95%-KI]: 3,36 [2,37; 4,75]). Je länger der Beobachtungszeitraum war, umso stärker wurde dieser Zusammenhang. In der MASH-Mehrheitspopulation wurde in narrativen Analysen festgestellt, dass höhere Fibrotestadien durchwegs mit schlechteren Überlebensraten assoziiert waren, wobei erwartungsgemäß Patienten mit F4 die schlechteste Prognose hatten. Diese konsistente Datenlage unterstreicht die Rolle des Fibrotestadiums als entscheidender prognostischen Marker für das Gesamtüberleben.

Da die Gesamtmortalität auch durch Komorbiditäten (dabei häufig durch kardiovaskuläre Erkrankungen) beeinflusst wird, wurde sowohl das Risiko für kardiovaskuläre als auch für leberspezifische Mortalität untersucht.

Es lagen keine Studien zum Zusammenhang zwischen **kardiovaskulärer Morbidität** und Fibrorestadium vor. Daher wurde der Zusammenhang zu MACE/CV-Ereignissen untersucht. Während in narrativen Analysen in der MASH-Mehrheitspopulation ein Trend zu höheren Inzidenzraten von **MACE/CV-Ereignissen** mit zunehmendem Fibrorestadium ersichtlich war, zeigte sich in der gemischten MASH ± MASLD-Population, dass Patienten mit früheren Fibrorestadium (F0 – 2) im Vergleich zu späteren Fibrorestadium (F3 – F4) häufiger ein MACE/CV-Ereignis erleiden. Somit zeigt sich kein klarer Zusammenhang zwischen Fibrorestadium und kardiovaskulärer Gesundheit. Dieses Ergebnis spricht für die diskriminante Validität der Fibrose als Marker, der gezielt leberbezogene Endpunkte vorhersagen kann.

Da die Fibrose direkt die Leberfunktion beeinträchtigt liegt ein Zusammenhang zur **leberspezifischen Mortalität** nahe. Allerdings waren die Daten zu diesem Endpunkt begrenzt. Während für die MASH-Mehrheitspopulation keine Studien mit diesem Endpunkt gemäß den Kriterien identifiziert wurden, ließ sich in der gemischten MASH ± MASLD-Population in narrativen Analysen ein klarer Trend ableiten: das Risiko für leberspezifische Mortalität stieg mit jedem höheren Fibrorestadium im Vergleich zu F0 an. Dieses Ergebnis unterstützt die Aussage, dass das Fibrorestadium als Surrogatmarker für leberbezogene Endpunkte geeignet ist.

Während für die Analyse der leberbezogenen Mortalität wenige Studien zur Verfügung standen, war die Datenlage für die Analyse der **MALOs** deutlich umfangreicher. In der gemischten MASH ± MASLD-Population ergab die Meta-Analyse, dass Patienten mit F4-Fibrose ein signifikant höheres Risiko für MALOs hatten als Patienten mit Fibrorestadium F3 (gepooltes aHR [95%-KI]: 3,27 [1,98; 5,41]) oder F2 (gepooltes aHR [95%-KI]: 6,31 [3,38; 11,79]). Auch Patienten mit F3 – F4-Fibrose hatten ein deutlich erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten mit F0 – F2 (gepooltes aHR [95%-KI]: 6,66 [4,04; 10,99]). Quantitative Analysen in der MASH-Mehrheitspopulation zeigten ein erhöhtes Risiko für MALOs bei Patienten mit Fibrorestadium F4 im Vergleich zu Fibrorestadium F3 (gepooltes uHR [95%-KI]: 2,06 [1,34; 3,14], wobei eine beträchtliche statistische Heterogenität vorlag, weswegen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten. Narrative Analysen bestätigten allerdings auch eine deutliche Zunahme des MALO-Risikos bei höheren Fibrorestadien in der MASH-Mehrheitspopulation.

MALOs schließen auch **Lebertransplantationen** ein. Speziell für diesen Endpunkt konnten keine Studien, die das Risiko für Lebertransplantationen abhängig vom Fibrorestadium untersuchten, identifiziert werden.

MASH wird als zentraler Risikofaktor für das Auftreten von **HCC** angesehen (10). In Deutschland wird zwischen 2016 und 2030 eine Verdopplung der HCC-Fälle erwartet (51). In der Meta-Analyse konnte eine Assoziation der Entwicklung eines HCC mit dem Fibrosestadium gezeigt werden. In der gemischten MASH ± MASLD-Population ergab die Meta-Analyse, dass Patienten mit F4-Fibrose ein etwa 1,5-Fach höheres Risiko für HCC hatten als Patienten mit Fibrosestadium F3 (gepooltes aHR [95%-KI]: 1,52 [0,33; 7,10]) und Patienten in den Fibrosestadien F3 – F4 ein fünffach höheres Risiko als Patienten in den Stadien F0 – F2 (gepooltes aHR [95%-KI]: 5,57 [1,87; 16,60]). Bei dem kombinierten Endpunkt für HCC und/oder DCC zeigten Patienten mit Fibrosestadium F3 - F4 sogar ein mehr als 20-Fach höheres Risiko als Patienten mit Fibrosestadium F0 – F2 (gepooltes aHR [95%-KI]: 20,50 [8,25; 50,93]). In der MASH-Mehrheitspopulation zeigte eine Studie, dass die Inzidenz von HCC bei Patienten mit F3-Fibrose bei 0,31 pro 100 Patientenjahren lag und bei Fibrosestadium F4 auf 1,87 pro 100 Patientenjahre anstieg. Somit ist das Fibrosestadium auch ein valider Marker für das Risiko ein HCC zu entwickeln.

Über die untersuchten, auswertbaren, klinischen Endpunkte hinweg zeigte sich in der Meta-Analyse ein beständiger Zusammenhang zwischen höherem Fibrosestadium und höherem Risiko für negative klinische Ereignisse. Diese Assoziation konnte in quantitativen und narrativen Analysen aus Studien mit MASH-Mehrheitspopulation und gemischter MASH ± MASLD-Population klar dargelegt werden. Die einzige Ausnahme bildeten MACE/CV-Ereignisse, für die sich kein eindeutiger Zusammenhang zum Fibrosestadium erschloss. Da das Fibrosestadium als Surrogatparameter für leberbezogene Ereignisse fungieren soll, weist dieser fehlende Zusammenhang zu kardiovaskulären Ereignissen auf eine hohe diskriminatorische Validität hin.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind konsistent zu bereits publizierten Meta-Analysen mit Populationen bestehend aus MASLD-Patienten oder gemischten MASH/MASLD-Patienten (14-16). Auch wenn spezifisch für die Label-Population der Patienten mit MASH der MAESTRO-NASH Studie, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Fibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht, nur wenige Daten zu klinischen Endpunkten vorlagen, kann davon ausgegangen werden, dass das Risikoprofil der Fibrosestadien auch für diese Population zutrifft.

Neben harten klinischen Endpunkten wurde in der Meta-Analyse auch der Zusammenhang zwischen dem Fibrosestadium und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht, wobei nur zwei Studien jeweils mit einer MASH-Mehrheitspopulation dazu eingeschlossen wurden (21, 52). Die Ergebnisse aus mehreren Fragebögen belegen, dass Patienten im Fibrosestadium F4 durchwegs eine schlechtere Lebensqualität haben als Patienten mit F3-Fibrose. So berichten Patienten im zirrhotischen F4-Stadium gegenüber Patienten im F3-Stadium eine stärkere Ausprägung von Ermüdung, Angst, Schmerzen, besonders im Abdomen, oder der sozialen Funktion (52). Umgekehrt berichten Patienten, deren Fibrose sich verbessert, auch eine höhere Lebensqualität als Patienten, deren Fibrose gleich bleibt oder sich verschlechtert (21).

Das Aufhalten des Fortschreitens oder sogar der Rückgang der Fibrose ist somit neben dem Verhindern von schweren Krankheitsfolgen essenziell für die Linderung von Symptomen und der Aufrechterhaltung der Lebensqualität.

Die Ergebnisse der vorgelegten Meta-Analyse sowie der diskutierten Literatur bestätigen die prognostische Relevanz des Fibrorestadiums und unterstreichen dessen zentrale Rolle bei der Risikobewertung und klinischen Entscheidungsfindung.

Derzeit ist die Zeit bis zur Manifestation von Langzeitfolgen weitgehend unbekannt. Die Durchführung von Studien in angemessener Größe bei Patienten, die noch nicht das Endstadium der Krankheit erreicht haben (z. B. Fibrorestadien F2 bis F3), mit dem primären Ziel, eine Auswirkung auf klinische Endpunkte wie das lebertransplantations- und dekompensationsfreie Überleben nachzuweisen, ist schwierig zu realisieren. Für einen Wirksamkeitsnachweis in leberspezifischer Mortalität müssten tausende Patienten für mehrere Jahre beobachtet werden (53). Daher sind Wirksamkeits-Endpunkte erforderlich, die auch das Risiko einer Krankheitsprogression abbilden. Aufgrund des ungedeckten medizinischen Bedarfs bei MASH und der Herausforderungen bei Langzeitstudien ist eine frühere Bewertung der Wirksamkeit mit einer insgesamt kürzeren Dauer klinischer Studien notwendig. Wie in den dargelegten Analysen gezeigt werden konnte, ist das histologische Fibrorestadium ein biometrisch valider Endpunkt, mit dem das Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung und die daraus resultierenden Folgekomplikationen zuverlässig vorhergesagt werden können. Das Fibrorestadium kann somit als valider Surrogatparameter fungieren, der biologisch plausibel ist und klinische Endpunkte wie Mortalität und Zirrhose vorhersagen kann. Aufgrund des belegten prädiktiven Wertes des Fibrorestadiums für die Vorhersage von klinischen Endpunkten empfehlen und akzeptieren EMA und FDA die in der MAESTRO-NASH verwendeten Endpunkte Verbesserung der Fibrose um mindestens ein Stadium (ohne die Verschlechterung des NAS) gemeinsam mit der Verbesserung des NASH Resolution-Response (ohne Verschlechterung der Fibrose) als Endpunkte für klinische Studien (33, 54, 55). Diese Vorgehensweise verdeutlicht das Bestreben der regulatorischen Behörden, evidenzbasierte Entscheidungen mit dem dringenden therapeutischen Bedarf in der Indikation MASH in Einklang zu bringen.

Zusammenfassend besteht ein klarer Zusammenhang zwischen dem Fibrorestadium und schwerwiegenden Komplikationen wie Zirrhose, HCC, erhöhter Mortalität und Lebertransplantation resultierend aus dem Voranschreiten der Erkrankung. Beim Übergang zur Zirrhose sinkt auch die Lebensqualität der Patienten deutlich (21, 56, 57). Das Fibrorestadium ist somit ein valider Surrogatparameter zur Vorhersage der Krankheitsprogression und bietet die Möglichkeit, die Wirksamkeit von Therapien bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung - bevor irreversible Schäden eintreten - zu bewerten. Daher werden intermediäre Endpunkte wie die hier beschriebene NASH-Resolution Response und Fibrose-Response u.a. von der EMA empfohlen (33). Die Verbesserung der Fibrose und anderer histologischer Merkmale einer MASH-Leber sind ein deutlicher Indikator für die Verbesserung der Erkrankung, weswegen nur durch eine Verbesserung der MASH und Fibrose langfristigen Komplikationen und assoziierten Risiken vorgebeugt werden können.

Daher sind die Endpunkte NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response als patientenrelevant anzusehen.

Unterstützende Darstellung: Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums

Die folgenden NIT werden im Dossier unterstützend dargestellt. Sie dienen der Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums und können in der klinischen Praxis anstelle einer Leberbiopsie eingesetzt werden, um den Fibrosegrad zu beurteilen (4). Auch wenn die hier beschriebenen NIT in der Praxis zur Diagnose und Kontrolle der MASH eine große Rolle spielen, werden die NIT nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur unterstützend gezeigt. Im Folgenden erfolgt die Darstellung der Operationalisierung und Einordnung der Validität pro Messinstrument. Auf eine Einordnung der Patientenrelevanz wird verzichtet, da es sich bei den NIT um rein durch bildgebende Verfahren erhobene Endpunkte handelt, die vom G-BA in der Regel per se als nicht patientenrelevant eingestuft werden.

MRI-PDFF

Eine Ermittlung des Leberfettgehalts mittels MRI-PDFF wurde in den Studien MAESTRO-NASH, MAESTRO-NAFLD-1 und MGL-3196-05 durchgeführt.

Operationalisierung

In den vorliegenden Studien wurde der Fettgehalt der Leber objektiv mittels MRI-PDFF gemessen (32). Die MRI-PDFF korreliert mit histologisch bestimmten MASLD-Stadien und ist sensitiv für Veränderungen. Die MRI-PDFF-Messung macht sich Unterschiede in der Magnetresonanzfrequenz verschiedener Protonengruppen und deren elektronischer Abschirmung zu Nutze, um die relative Menge an aus dem Gewebe stammenden Wasser- und Fettsignalen zu quantifizieren (58).

Es konnte gezeigt werden, dass eine 29 %-ige relative Reduktion des Leberfettgehalts mittels MRI-PDFF mit einer histologischen MASH-Response (Verbesserung um 2 Punkte des NAS) assoziiert ist (58).

In den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 erfolgte die Untersuchung während des Screening-Zeitraums (bis zu 8 Wochen vor Baseline) zu Woche 16 und zu Woche 52 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Studie. Die Bildgebung sollte vor der Biopsie stattfinden und konnte zu Woche 52 und bei vorzeitiger Beendigung der Studie bis zu 10 Tage vor der Studienvisite stattfinden, während der Patient weiterhin die Studienmedikation erhielt. Die MRI-PDFF-Bilder wurden von einem unabhängigen und verblindeten Radiologen ausgewertet (32, 59).

In der Studie MGL-3196-05 wurde die Untersuchung mittels MRI-PDFF zur Screening-Visite (Woche -6 bis 0) und zu den Studienvisiten in Woche 12 und 36 sowie bei der Visite bei frühzeitigem Studienabbruch durchgeführt. Die Bildgebung sollte so nah wie möglich zum Zeitpunkt der Randomisierung liegen. Die MRI-PDFF Bilder werden durch einen zentralen Gutachter ausgewertet (37).

Validität

MRI-PDFF erlaubt eine genaue, wiederholbare und reproduzierbare quantitative Bestimmung des Leberfettgehalts und wird zunehmend in klinischen Prüfungen als Alternative zu Leberbiopsien eingesetzt. Die Untersuchung mittels MRI-PDFF weist eine exzellente Inter- und Intrarater-Übereinstimmung auf (58). Die Messung des Fettgehalts der Leber wird vor allem in klinischen Studien empfohlen, wenn eine Veränderung der Steatose oder des Gewichts durch die Intervention zu erwarten ist (58).

Magnetresonanz-Elastographie (MRE)

Eine Messung der Lebersteifigkeit mittels MRE wurde in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 durchgeführt.

Operationalisierung

Die MRE dient der Bewertung der Lebersteifigkeit mittels Erzeugung mechanischer Wellen durch eine spezielle Hardware sowie spezieller Aufnahmetechniken (4, 60). Dabei wird die Quantifizierung der Geschwindigkeit einer induzierten Scherwelle als Surrogat für die Leberfibrose gesehen (60). Die MRE bietet bei der Fibrosebestimmung eine mindestens ebenso gute Qualität wie der FibroScan (4, 61, 62). Sie ist jedoch ressourcenintensiver, weniger weit verbreitet und nicht als Point-of-Care-Bewertung verfügbar (60).

In den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 wurde die MRE während des Screening-Zeitraums (bis zu 8 Wochen vor Baseline), zu Woche 16 und Woche 52 durchgeführt (32, 59).

Validität

Messungen der Lebersteifigkeit mittels MRE eignen sich zur zuverlässigen Erkennung einer fortgeschrittenen Fibrose, wobei die positiven und negativen Vorhersagewerte stark von den gewählten Cut-off-Werten und der Prävalenz von Fibrose in verschiedenen Stadien in der untersuchten Population abhängen. Die Sensitivität nimmt im Allgemeinen mit zunehmendem Fibrosegrad zu (4).

Insgesamt ist die MRE weniger anfällig für Stichprobenfehler und nachweislich genauer als die VCTE, da ein größerer Teil der Leber untersucht wird (60). Daher ist die MRE empfindlicher als VCTE bei der Erkennung von Fibrosestadien ≥ 2 und gilt als der genaueste nicht-invasive, bildgebende Biomarker der Fibrose bei MASH (63-68).

FibroScan VCTE

Eine Messung der Lebersteifigkeit mittels FibroScan VCTE wurde in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 durchgeführt.

Operationalisierung

Mit der transienten Elastographie (TE) mittels FibroScan kann die Steifigkeit der Leber nicht-invasiv beurteilt werden (69). Mittels VCTE werden Werte für die LSM ermittelt, die eine relativ zuverlässige Abschätzung des Fibrosegrades ermöglichen (4, 70). Die VCTE funktioniert durch Messung der Geschwindigkeit der Scherwelle, die von einem Stoßimpuls im Lebergewebe erzeugt wird. Dieser Wert wird dann in ein Maß für die Lebersteifigkeit umgewandelt (71-74).

Ein FibroScan wurde in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 während der Screening-Periode (bis zu 8 Wochen vor Baseline) und zu Woche 52 durchgeführt. Der FibroScan musste beim Screening nicht wiederholt werden, wenn er beim Prä-Screening durchgeführt wurde und/oder wenn ein historischer FibroScan in den letzten drei Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde (beide waren als Baseline-FibroScan zulässig) (32, 59). Bei Patienten der Studie MAESTRO-NASH, bei denen zuvor eine geeignete Leberbiopsie durchgeführt wurde (≤ 6 Monate zum Zeitpunkt der Randomisierung) oder das Einschlusskriterium Nr. 5 (siehe Anhang 4-E Tabelle 4-154) erfüllten, konnte ein FibroScan jederzeit während des Screening-Zeitraums vor der Baseline-Visite durchgeführt werden, ohne dass ein Prä-Screening oder ein Screening-FibroScan erforderlich war. Wenn Einschlusskriterium Nr. 5 (siehe Anhang 4-E Tabelle 4-154) durch eine frühere oder eine zulässige Screening-Leberbiopsie, ein früheres N-terminales Typ-III-Kollagen-Propeptid (PRO-C3) oder eine verbesserte Leberfunktion (enhanced liver function, ELF) erfüllt war, war der FibroScan-Score ($\text{kPa} \geq 8,5$; Kontrollierter Dämpfungsparameter (Controlled attenuation parameter, CAP) ≥ 280) für den Einschluss nicht erforderlich (außer in den wenigen Fällen, in denen eine MRI-PDFF nicht verfügbar war, dann war CAP ≥ 280 erforderlich) (32). Wenn in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 ein Patient die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie aufgrund einer Leberbiopsie erfüllte (außer bei Fibrose F0), mussten die FibroScan-Kriterien ($\geq 5,5$ und $< 8,5$ kPa: und CAP ≥ 280 dB.m⁻¹) nicht erfüllt werden (59).

Validität

Messungen der Lebersteifigkeit mittels VCTE eignen sich zur zuverlässigen Erkennung einer fortgeschrittenen Fibrose, wobei die positiven und negativen Vorhersagewerte stark von den gewählten Cut-off-Werten und der Prävalenz von Fibrose in verschiedenen Stadien in der untersuchten Population abhängen. Die Sensitivität nimmt im Allgemeinen mit zunehmendem Fibrosegrad zu (4). Grundsätzlich weisen Scherwellenelastographieverfahren wie VCTE eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit auf, sofern die Empfehlungen des Herstellers oder die Empfehlungen von Experten befolgt werden (69).

FibroScan CAP

Eine Messung der Steatose mittels FibroScan CAP wurde in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 durchgeführt.

Operationalisierung

Die TE mittels FibroScan CAP ist eine schnelle, zuverlässige und wiederholbare nicht-invasive Methode (4, 70, 75). Die Analyse der Abschwächung des Ultraschallsignals (Attenuation) ist ein quantitativer Parameter, mit dem das Ausmaß der Steatose beurteilt werden kann. Bei der CAP-Technologie handelt es sich um eine Software, die in die VCTE implementiert ist und die Abschwächung des Ultraschallsignals während der Lebersteifigkeit auswertet (10, 72, 76, 77).

Ein FibroScan wurde in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 während der Screening-Periode (bis zu 8 Wochen vor Baseline) und zu Woche 52 durchgeführt. Der FibroScan musste beim Screening nicht wiederholt werden, wenn er beim Prä-Screening durchgeführt wurde und/oder wenn ein historischer FibroScan in den letzten drei Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde (beide waren als Baseline-FibroScan zulässig). Bei Patienten der Studie MAESTRO-NASH, bei denen zuvor eine geeignete Leberbiopsie durchgeführt wurde (≤ 6 Monate zum Zeitpunkt der Randomisierung) oder die das Einschlusskriterium Nr. 5 (siehe Anhang 4-E Tabelle 4-154) erfüllten, konnte ein FibroScan jederzeit während des Screening-Zeitraums vor der Baseline-Visite durchgeführt werden, ohne dass ein Prä-Screening oder ein Screening-FibroScan erforderlich war. Wenn Einschlusskriterium Nr. 5 (siehe Anhang 4-E Tabelle 4-154) durch eine frühere oder eine zulässige Screening-Leberbiopsie, ein früheres PRO-C3 oder eine ELF erfüllt war, war der FibroScan-Score ($\text{kPa} \geq 8,5$; $\text{CAP} \geq 280$) für den Einschluss nicht erforderlich (außer in den wenigen Fällen, in denen eine MRI-PDFF nicht verfügbar war, dann war $\text{CAP} \geq 280$ erforderlich) (32). Wenn in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 ein Patient die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie aufgrund einer Leberbiopsie erfüllte (außer bei Fibrose F0), mussten die FibroScan-Kriterien ($\geq 5,5$ und $< 8,5$ kPa: und $\text{CAP} \geq 280 \text{ dB.m}^{-1}$) nicht erfüllt werden (59).

Validität

Mittels CAP ist eine relativ zuverlässige Abschätzung des Steatosegrades möglich (4, 70, 75). Unter den nicht-invasiven Tests hat die TE (FibroScan[®]) mit CAP eine gute Genauigkeit bei der Quantifizierung des Ausmaßes von Lebersteatose und Fibrose bei Patienten mit MASH sowie der mit der Diagnose und dem Fortschreiten der MASH verbundenen Faktoren gezeigt. Die Methode ist schnell, zuverlässig und reproduzierbar und weist eine gute Übereinstimmung zwischen den Beobachtern auf, sodass ein bevölkerungsweites Screening und eine Krankheitsüberwachung möglich sind (75).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form Liver Disease Quality of Life (SF-LDQOL) und Short Form 36 (SF-36)

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-LDQOL wurde in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 durchgeführt. In der Studie MGL-3196-05 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 erhoben.

Operationalisierung

Der SF-LDQOL ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der SF-LDQOL besteht aus insgesamt 72 Fragen: 36 leberspezifische Fragen, die in 9 Domänen unterteilt sind, und 36 nicht leberspezifischen Fragen (entsprechend dem Short Form-36 Version 2 (SF-36v2)) sowie ein Gesamtscore (32). Beim SF-LDQOL handelt es sich um eine kürzere Version des LDQOL (56). Alle Fragen werden auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren.

Die krankheitsspezifischen Fragen sind in neun Domänen unterteilt (56, 78):

- Symptome der Lebererkrankung
- Auswirkungen der Lebererkrankung auf Alltagsaktivitäten
- Konzentration/Gedächtnis
- Schlaf
- Hoffnungslosigkeit
- Gesundheitliche Notlage
- Einsamkeit
- Selbstwahrgenommenes Stigma der Lebererkrankung
- Sexuelle Probleme.

Der SF-LDQOL verwendet für die generischen Fragen den Short Form-36 Version 2 (SF-36v2) (56). Beim SF-36 handelt es sich um einen generischen Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands mit 36 Fragen (79, 80). Der Fragebogen wurde so konzipiert, dass er von Personen ab 14 Jahren selbst ausgefüllt und von einem geschulten Interviewer persönlich oder telefonisch durchgeführt werden kann (80).

Der SF-36 ist in 8 Domänen mit zwei Summenscores unterteilt (79, 80):

- Mentale Gesundheitsskala (mental health score, MCS)
 - Vitalität
 - Soziale Funktionsfähigkeit
 - Emotionale Rollenfunktion
 - Psychisches Wohlbefinden

- Körperliche Gesundheitsskala (physical component score, PCS)
 - Körperliche Funktionsfähigkeit
 - Körperliche Rollenfunktion
 - Körperliche Schmerzen
 - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung.

Im Rahmen der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 wurde der SF-LDQOL zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Der SF-36 wurde als Teil des SF-LDQOL entsprechend dem SF-LDQOL zur Baseline-Visite, Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische Elektronischer Erhebungsbogen (Electronic Case Report Form, eCRF)-Datenbank übertragen (32, 59).

In der Studie MGL-3196-05 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-36 zur Baseline-Visite und zu den Wochen 4, 12, 24 und 36 sowie bei frühzeitigem Studienabbruch erhoben (30, 37).

Validität

Der SF-LDQOL wurde in einer multizentrischen Querschnittsstudie mit 221 Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung entwickelt und getestet. Die inhaltliche Validität des LDQOL 1.0 wurde durch eine systematische Literaturrecherche, eine Fokusgruppe mit Hepatologie-Experten, kognitive Interviews von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und die Verifizierung von A-priori-Hypothesen zu relevanten gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsbereichen unterstützt. Der Fragebogen wurde in einer Kohorte von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung aus unterschiedlichen geografischen Regionen getestet. In der Studie lagen die Cronbach's α -Werte für das Gesamtinstrument und für sieben der neun krankheitsbezogenen Skalen bei der Baseline-Erhebung und für alle Skalen bei der Follow-up-Erhebung über dem Schwellenwert von 0,7. Bei Baseline lagen die Cronbach's α -Werte für die Skalen Einsamkeit und Hoffnungslosigkeit bei 0,63 bzw. 0,62, stiegen im Follow-up jedoch auf 0,8 und 0,7, was die Zuverlässigkeit dieser beiden Skalen bestätigt. Für die SF-36-Skalen lagen alle Werte sowohl bei der Basiserhebung als auch bei der Nachuntersuchung bei $> 0,7$ (78).

Patientenrelevanz

Obwohl MASH als fortgeschrittene Hepatopathie angesehen wird (41), haben die meisten Patienten bis zum schwer reversiblen zirrhotischen Stadium meist nur unspezifische Symptome (9, 11). Patienten mit MASH berichten beispielsweise von schlechter Schlafqualität, Schlafapnoe, Angst/Depression, kognitiven Problemen (Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen), Blähungen, Juckreiz und Gelbsucht. Die Patienten berichteten zudem, dass MASH und die damit verbundenen Symptome, viele Aspekte ihres Lebens beeinträchtigten (21). Eine zunehmende Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ferner beim Erreichen des zirrhotischen MASH-Stadiums ersichtlich (22). Aus diesem Grund ist die durch den SF-LDQOL gemessene Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (81). Auch der SF-36, welcher vom G-BA bereits in früheren Verfahren zu Leber- und Stoffwechselerkrankungen anerkannt wurde, ist als patientenrelevant anzusehen (82-84).

NAFLD/NASH Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels NAFLD/NASH CLDQ wurde in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 durchgeführt.

Operationalisierung

Der NAFLD/NASH CLDQ ist ein patientenberichteter Fragebogen und erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischen Lebererkrankungen. Der NAFLD/NASH CLDQ besteht aus 29 Items aus sechs Domänen (32, 56, 85):

- Abdominale Symptome
- Aktivität/Energie
- emotionale Gesundheit
- Erschöpfung/Müdigkeit
- Systemische Symptome und
- Sorgen (85, 86).

Der NAFLD/NASH CLDQ fragt die Patienten, wie häufig sie bestimmte Probleme erleben, die verschiedene Aspekte ihres Wohlbefindens beeinträchtigen. Zur Beantwortung der Fragen wird eine Likert-Skala verwendet, die von 1 (stärkste Beeinträchtigung, Problem tritt ständig auf) bis 7 (geringste Beeinträchtigung, Problem tritt überhaupt nicht auf) reicht. In allen Bereichen spiegeln höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand wider. Der Durchschnitt der Bereichswertungen ergibt den Gesamt-CLDQ-NASH-Wert (85).

Im Rahmen der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 wurde der NAFLD/NASH CLDQ zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische eCRF-Datenbank übertragen (32, 59).

Validität

Der Fragebogen wurde basierend auf dem Input von NASH-Patienten und klinischen Experten entwickelt und in einer Kohorte von 1.667 Patienten validiert. Alle Domänen des CLDQ-NASH wiesen eine gute bis ausgezeichnete interne Konsistenz auf: Die Cronbachs α -Werte lagen zwischen 0,80 und 0,94. Zudem waren die Item-to-own-Domain-Correlations bei 33 der 36 Items größer als 0,50 (85). Die Validität des CLDQ wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Resmetirom (Vorgangsnummer 2023-B-144) am 26.07.2023 bestätigt (3).

Patientenrelevanz

Der NAFLD/NASH CLDQ erfasst krankheitsspezifische Symptome in der vorliegenden Indikation, die zu einer unmittelbaren Beeinträchtigung des Alltags des Patienten führen (32). In mehreren Studien wurden die Symptome von MASH und ihre Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) der Patienten untersucht. Zu den Hauptsymptomen, die in den Studien bei Patienten mit MASH berichtet wurden, gehörten Müdigkeit/Erschöpfung (38 – 78 %) und Bauchschmerzen (13 – 61 %) (21). Die Erfassung krankheitsspezifischer Symptome anhand des CLDQ-NASH ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (81).

Work Productivity and Activity Index (WPAI)-NASH

Die Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten erfasst durch den WPAI-NASH wurde in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 durchgeführt.

Operationalisierung

Der WPAI-NASH-Fragebogen ist ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität durch Fehlzeiten (versäumte Arbeitsstunden aufgrund eines Gesundheitsproblems) und Präsentismus (selbst berichtete Beeinträchtigung der Produktivität während der Arbeit) bei erwerbstätigen Befragten sowie Beeinträchtigung der Aktivitäten außerhalb der Arbeit bei allen Befragten (23, 87). Höhere WPAI-NASH-Werte, die zwischen 0 und 100 liegen, entsprechen einer stärkeren Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität oder der Aktivitäten am Arbeitsplatz (23, 88).

Im Rahmen der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 wurde der WPAI-NASH V2.0 zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische eCRF-Datenbank übertragen (32, 59).

Validität

Der WPAI-NASH ist ein allgemein anerkanntes, validiertes Erhebungsinstrument, welches die Beeinträchtigung bei der Arbeit und bei Aktivitäten erfasst. Die psychometrische Qualität, Praktikabilität und Anwendungsrealität des WPAI-NASH wird als gut bewertet. (87-89).

Patientenrelevanz

Die Patienten berichteten, dass durch MASH und mit MASH verbundene Symptome zu einer starken Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens führen. Darunter fallen die Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Arbeitsleistung, die Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu bewältigen, und die Qualität der familiären und persönlichen Beziehungen (21). Der WPAI-NASH und damit verbundene Messung des Ausmaßes der Beeinträchtigung von alltäglichen Aktivitäten, wurde im Verfahren von Mepolizumab (Hypereosinophiles Syndrom) als patientenrelevant anerkannt (84). Somit ist im Rahmen dieses Dossiers ebenfalls eine Patientenrelevanz anzusehen.

4.2.5.2.4 Sicherheit

Die Sicherheit wurde in den Studien MAESTRO-NASH, MAESTRO-NAFLD-1 und MGL-3196-05 erfasst. Falls nicht anders angegeben, war die Operationalisierung über die Studien hinweg gleich.

Operationalisierung

Unerwünschtes Ereignis

Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Prüfung, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und/oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung eines Prüfpräparats zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat besteht oder nicht. Alle UE, einschließlich beobachteter oder freiwillig gemeldeter Probleme, Beschwerden oder Symptome, sind im entsprechenden eCRF zu erfassen (32, 37, 59).

Schwerwiegende UE

Ein UE galt als SUE wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors zu einem der folgenden Ereignisse führte (32, 37, 59):

- Tod
- Einem lebensbedrohlichen UE. Anmerkung: Nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors bestand für den Patienten beim Auftreten eines SUE ein unmittelbares Todesfallrisiko. Dazu gehört kein Ereignis, das, wäre es in einer schwereren Form aufgetreten, zum Tod hätte führen können.
- Erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bereits begonnenen Krankenhausaufenthalts. Anmerkung: Jede Krankenhauseinweisung mit mindestens einer Übernachtung wurde als stationärer Krankenhausaufenthalt gewertet. Eine Visite in der Notaufnahme ohne Krankenhauseinweisung wurde nicht als SUE im Sinne dieses Kriteriums gewertet, ebenso wenig wie ein Krankenhausaufenthalt für ein Verfahren, das vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung geplant oder durchgeführt wurde. Unerwartete Komplikationen und/oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, die während eines selektiven Eingriffs auftraten, sollten jedoch als SUE erfasst und nach ihrer Schwere bewertet werden. Die Einweisung ins Krankenhaus aus sozialen oder situativen Gründen (z. B. keine Unterkunft, zu weit entfernt wohnend, um zu Krankenhausvisiten zu kommen) wurde nicht als stationärer Krankenhausaufenthalt gewertet.
- Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung/Invalidität oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben.
- Eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler.
- Ein wichtiges medizinisches Ereignis. Anmerkung: Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderten, konnten als SUE betrachtet werden, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährdeten und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Beispiele für solche medizinischen Ereignisse waren allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause erforderten, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit.

Alle SUE, die ab dem Zeitpunkt der Einwilligung/Erstdosis bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung von Studienmedikamenten auftraten, mussten innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnis des Ereignisses gemeldet werden (dies bezieht sich auf alle SUE, die eines oder mehrere der Kriterien für die Schwere erfüllten) (32, 37, 59). Der SUE-Meldezeitraum der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 endete 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (32, 59). In der Studie MGL-3196-05 mussten alle SUE, die nach Ansicht des Prüfarztes mit dem Studienmedikament zusammenhängen und nach der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit auftraten, dem Sponsor gemeldet werden (37).

Die Kodierung von UE erfolgte in der Studie MAESTRO-NASH gemäß MedDRA 25.0. Studie MGL-3196-05 verwendete MedDRA Version 19.1 und die Studie MAESTRO-NAFLD-1 MedDRA Version 24.0. Bei der Darstellung der UE nach SOC und PT wurde jeder Patient nur einmal innerhalb jedes SOC und PT gezählt.

Für die Einteilung in Schweregrade wurden in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.03) herangezogen.

In der Studie MGL-3196-05 erfolgte die Einordnung der Schweregrade hingegen nach folgenden Kriterien:

- Mild: Ein Ereignis, das leicht toleriert werden kann und im Allgemeinen keine Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten darstellt.
- Moderat: Ein Ereignis, das so unangenehm ist, dass es die normalen täglichen Aktivitäten beeinträchtigt.
- Schwer: Ein Ereignis, das zu einer Arbeitsunfähigkeit oder zur Unfähigkeit, normale Alltagsaktivitäten auszuführen, führt.

Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Prüfarzt jede UE zu melden, die sie feststellten. Beginnend mit der Screening-Visite sollten die Prüfarzte bei jeder Visite eine Bewertung der UE vornehmen und das jeweilige Ereignis in den entsprechenden eCRF eintragen (32, 37, 59).

In der Studie MAESTRO-NASH erfolgte die Erhebung von UE vom Zeitpunkt der Einwilligung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (32).

In der Studie MGL-3196-05 erfolgte der Erhebung von UE kontinuierlich vom Zeitpunkt der Einwilligung bis Woche 36 sowie zum Follow-up in Woche 38 (37).

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 erfolgte die Erhebung von UE kontinuierlich von Woche 4 bis zum Follow-up in Woche 56 (± 3 Tage) (59).

Folgende Ereignisse wurden in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 als beurteilte Ereignisse (adjudicated events) durch einen Beurteilungsausschuss (adjudication committee) zusätzlich gesondert und wie folgt bewertet:

- MACE, die unter der Therapie aufgetreten sind
- Andere kardiovaskuläre Ereignisse, die unter der Therapie aufgetreten sind
- DILI, die unter der Therapie aufgetreten sind.

In diesem Dossier werden die folgenden UE dargestellt:

- UE (unabhängig vom Schweregrad)
 - Gesamt
 - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
- SUE
 - Gesamt
 - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
- UE differenziert nach Schweregrad
 - Gesamt
 - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
- UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI)
 - Gesamt
 - Schwer (wenn zutreffend CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegend
- Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Gesamt
 - Nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)

Zusätzlich wurden die Gesamtraten jeglicher UE, SUE und schwerer UE ($\geq$ Grad 3) ohne krankheitsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden die Ereignisse:

- hepatische Zirrhose
- Aszites
- Ösophagusvarizen
- Hämorrhagie
- hepatische Enzephalopathie

ausgeschlossen.

Behandlungsbedingte UE waren definiert als jede UE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (und gegebenenfalls vor der ersten Dosis der offenen Behandlung) auftraten (36).

Validierung

UE wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studienmedikation erfasst und anhand des MedDRA (Version 25.0 in der Studie MAESTRO-NASH, Version 24.0 in der Studie MAESTRO-NAFLD-1, Version 19.1 in der Studie MGL-3196-05) zusammengefasst. Die Schweregrade wurden in den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 nach CTCAE-Graden (Version 4.03) erhoben. In der Studie MGL-3196-05 erfolgte die Einteilung nach Schweregrad wie oben beschrieben in mild, moderat und schwer. Die Validität der UE ist gegeben.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (81). Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Durch auftretende UE kommt es zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung, da diese sich direkt auf den Gesundheitszustand der Patienten auswirken. Nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO wird eine Verringerung von UE als therapeutischer und patientenrelevanter Effekt erachtet (25, 81, 90).

4.2.5.2.3 A priori definierte Analysepopulationen

Studie MAESTRO-NASH

Intent-to-Treat (ITT) Population

Die präspezifizierte ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten werden dabei gemäß ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben (29, 36).

Woche 52-modifizierte ITT (mITT) Population

Die präspezifizierte Woche 52 mITT-Population umfasst alle Patienten mit Fibrosestadium F1, F2 und F3 die am oder vor dem 31.07.2021 randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte gemäß der Randomisierung (einschließlich der Dosierung) unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die Woche 52-mITT-Population ist die primäre Analysepopulation für alle Woche 52-Wirksamkeitsanalysen (29, 36).

Woche 52 Leberbiopsie-mITT Population

Die präspezifizierte Woche 52 Leberbiopsie-mITT ist eine Teilpopulation der Woche 52-mITT, die keine Patienten umfasst, bei denen aufgrund der COVID-19-Pandemie die Biopsie in Woche 52 fehlte, was zum Abbruch der Studie und/oder zur Unmöglichkeit oder Verzögerung (außerhalb des Biopsiezeitfensters) der Durchführung der Biopsie in Woche 52 führte. Die Woche 52 Leberbiopsie-mITT-Population wird für alle Wirksamkeitsanalysen in Woche 52 verwendet, die auf Leberbiopsien basieren, einschließlich der dualen primären Endpunkte (29, 36).

Safety Population

Die präspezifizierte Sicherheitspopulation umfasst alle F1B, F2- und F3-Patienten, die in die Studie randomisiert werden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Zuordnung zur Behandlung erfolgt nach der tatsächlichen Behandlung am ersten Tag der Verabreichung. Diese Population wird für alle Sicherheitsanalysen verwendet (29, 36).

Studie MGL-3196-05*Intent-to-Treat (ITT) Population*

Die präspezifizierte ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten werden dabei gemäß ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben (37, 38).

Safety Population

Die präspezifizierte Sicherheitspopulation umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Sie ist identisch zur ITT-Population (37, 38).

Studie MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14)*Intent-to-Treat (ITT) Population*

Die präspezifizierte ITT-Population umfasst alle Patienten der doppelblinden Studienphase. Die Patienten werden dabei gemäß ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben (59, 91).

Safety Population

Die präspezifizierte Sicherheitspopulation umfasst alle randomisierten Patienten der doppelblinden Studienphase, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Die Auswertung erfolgt basierend auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung (31, 59).

4.2.5.2.4 Post-hoc Label-Population

Studie MAESTRO-NASH

Für die Bestimmung der Patienten der Label-Population wurden die Patienten mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) identifiziert, die entsprechend ihrem Körpergewicht gemäß Produktinformation dosiert waren. Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom wurden folglich Patienten unter 100 kg in die Label-Population aufgenommen. Im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom wurden Patienten eingeschlossen, die ein Körpergewicht ab 100 kg zur Baseline aufwiesen. Der Kontrollarm wurde nicht hinsichtlich des Körpergewichts angepasst.

Die Label-Population basiert je nach Endpunkt auf der jeweiligen präspezifizierten Analyse-Population:

- NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response: Label-Population basierend auf Woche 52 Leberbiopsie-mITT-Population
- MDI-PDFF, FibroScan VCTE und CAP, MRE, SF-LDQOL, NAFLD/NASH-CLDQ, WPAI-NASH: Label-Population basierend auf Woche 52-mITT
- Sicherheit: Label-Population basierend auf Sicherheitspopulation

Studie MGL-3196-05

Für die Bestimmung der Patienten der Label-Population wurden die Patienten mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) identifiziert, die entsprechend ihrem Körpergewicht gemäß Produktinformation dosiert waren. Da in der Studie MGL-3196-05 nur eine Dosierung von 80 mg Resmetirom vorgesehen war, wurden nur Patienten in die Label-Population aufgenommen, die ein Körpergewicht unter 100 kg zur Baseline aufwiesen. Der Kontrollarm wurde nicht hinsichtlich des Körpergewichts angepasst.

Studie MAESTRO-NAFLD-1

Für die Bestimmung der Patienten der Label-Population wurden die Patienten mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) identifiziert, die entsprechend ihrem Körpergewicht gemäß Produktinformation dosiert waren. Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom wurden folglich Patienten unter 100 kg in die Label-Population aufgenommen. Im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom wurden Patienten eingeschlossen, die ein Körpergewicht ab 100 kg zur Baseline aufwiesen. Der Kontrollarm wurde nicht hinsichtlich des Körpergewichts angepasst.

Da in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 keine Biopsie zum Studieneinschluss nötig war, wurde das Fibrosestadium post hoc auf Basis der Baselinewerte des FibroScan VCTE bestimmt. Hierfür wurden Grenzwerte von > 8,5 kPa auf Basis von Literaturangaben und Rückmeldungen von Experten festgelegt.

4.2.5.2.5 Statistische Methodik zur Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Endpunkte der Studien MAESTRO-NASH, MGL-3916-05 und MAESTRO-NAFLD-1 erfolgte auf Basis der jeweiligen post-hoc spezifizierten Label-Population (siehe Abschnitt „Post-hoc Label-Population“). Im Folgenden wird die statistische Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Analysen dargestellt.

Deskriptive Statistik

Die Variablen werden mit Häufigkeiten (n) und Prozentsätzen (%) für jede Behandlungsgruppe oder Subgruppe (falls verfügbar) zusammengefasst. Wenn nicht anders angegeben, werden die Prozentsätze auf der Grundlage der verfügbaren Daten unter Ausschluss fehlender Beobachtungen berechnet.

Kategorische Variablen werden nach Subgruppen mit Häufigkeiten (n) und Prozentsätzen (%) zusammengefasst.

Binäre Analysen

Für binäre Analysen zeigt die tabellarische Darstellung dieser Endpunkte, die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) inkl. Anteil (%) der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe.

Damit ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie einem Verhältnis von < 1 entspricht, werden je nach Endpunkt möglicherweise inverse Effektschätzer dargestellt.

Zur Berechnung der NASH-Resolution Response und der Fibrose-Response wurde für die Studie MAESTRO-NASH das inverse Odds Ratio (iOR), das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte mithilfe eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologie, T2D-Status und das Fibroestadium bei Studienbeginn als Stratifikationsfaktoren dienten. In der Studie MGL-3196-05 wurden die Effektschätzer mittels des präspezifizierten exakten Tests von Fisher ermittelt.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Im Falle der unerwünschten Ereignisse wurden in allen drei Studien das Odds Ratio (OR), das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es wurden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. In der Studie MGL-3196-05 wurden auch hier die Effektschätzer mittels des präspezifizierten exakten Tests von Fisher ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 36 berücksichtigt. Patienten, bei denen in Woche 36 keine Veränderung gegenüber dem Baselinewert festgestellt wurde, wurden als Non-Responder betrachtet.

Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte bei unerwünschten Ereignissen wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es wurden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben.

Kontinuierliche Analysen

Für kontinuierliche Analysen zeigt die tabellarische Darstellung dieser Endpunkte, die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) inkl. Anteil (%) der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe.

In der Studie MAESTRO-NASH wurden die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibroestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. In der Studie MGL-3196-05 dienten der Baselinewert und Visite als Kovariate und in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Robustheit der primären Ergebnisse zu überprüfen, wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt und im Dossier dargestellt:

MAESTRO-NASH

- NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response
 - Auswertung nach Pathologe: Die Ergebnisse werden für jeden unabhängigen Pathologen basierend auf den primären Auswertungen der Biopsiepräparate getrennt ausgewertet. Die Methodik entspricht der Hauptanalyse.
 - Konsensus: Die Pathologen treffen sich virtuell und stimmen sich hinsichtlich der Biopsiepräparate ab, bei denen eine erneute Überprüfung notwendig ist. Anschließend muss eine vollständige Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen (Responder/Non-Responder) der beiden Pathologen vorliegen.
 - Unterstützende Auswertung: Es wird eine beobachtete Fallanalyse (observed case, OC) durchgeführt, bei der die Primäranalyse an der Woche 52 Leberbiopsie-mITT-Population vorgenommen wird. Patienten ohne Biopsie in Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet, sodass das Ergebnis den tatsächlichen Anteil der Responder ohne Verzerrung durch fehlende Biopsien zu Woche 52 widerspiegelt.
 - Unterstützende Auswertung: Analyse basierend auf Patienten (F2 und F3), die bis zum 31. Juli 2021 randomisiert wurden. Alle fehlenden Daten, einschließlich aller Visiten außerhalb des Zeitfensters in Woche 52 aufgrund von COVID, wurden als Non-Responder gewertet.

Weitere Sensitivitätsanalysen waren im SAP präspezifiziert. Die Sensitivitätsanalysen Generalized Estimating Equation (GEE)-Modell und Multiple Imputation werden nicht im Dossier dargestellt, da ihre Aussagekraft für die vorliegende Fragestellung begrenzt ist. Die Auswertung der ko-primären Endpunkte, die einen Wechsel von Fibrotestadium F1B zu F2 als Verschlechterung behandelt, wird nicht im Dossier gezeigt, da Patienten mit F1B zur Baseline nicht Teil der Label-Population sind. Die Ergebnisse aller nicht dargestellten Sensitivitätsanalysen entsprechen in der Effektrichtung und Stärke der Hauptauswertung der ko-primären Endpunkte.

MGL-3196-05

Es waren keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert.

MAESTRO-NAFLD-1

Es waren keine Sensitivitätsanalysen für im Dossier dargestellte, patientenrelevante Endpunkte präspezifiziert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 (90), in dem ein Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt ist, werden in den Abschnitten 4.3.1.3.2 nur die Detailergebnisse für Subgruppen präsentiert, deren Interaktionstest mit einem p-Wert $< 0,05$ (Belegt) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte zeigte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Subgruppenanalysen ohne Belege werden den Anhängen 4-G bis 4-I dargestellt. Tabelle 4-10 zeigt die prä- und post-hoc spezifizierten Subgruppenanalyse pro Studie.

Tabelle 4-10: Subgruppen der Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1

Subgruppe	MAESTRO-NASH	MGL-3196-05	MAESTRO-NAFLD-1
Region	●	○	○
Geschlecht	●	●	●
BMI	●	-	●
Alter	○	○	●
Altersgruppe (Median)	-	-	●
Ethnie	-	-	●
Ethnische Zugehörigkeit	-	●	●
Gewicht	●	-	○
Gewichtsveränderung zu Woche 52	●	-	●
Gewichtsverlust Screening bis Woche 36	-	●	-
Diabetes Status zu Baseline	●	●	●
Fibrosestadium zu Baseline	●	●	-
NAS Score	-	●	-
GLP-1 Analoga zu Baseline	●	-	●
T4 zu Baseline	●	-	●
SGLT2 zu Baseline	-	-	●
GLP-1- oder SGLT2-Analogon oder beides zu Baseline	-	-	●
Insulin zu Baseline	-	-	●
Einnahme von Thyroxin $> 75 \mu\text{g}$ pro Tag	-	-	●
Einnahme von Thyroxin und TSH-Basiswert < 1	-	-	●
Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16	●	-	-
Genetischer MASH-SNP – <i>PNPLA3</i>	●	●	-
Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i>	○	-	-
Genetischer MASH SNP – <i>TMC4</i>	○	-	-
Statinstatus	○	-	●

Subgruppe	MAESTRO-NASH	MGL-3196-05	MAESTRO-NAFLD-1
MRI-PDFF zu Baseline	-	●	-
Expositionsgruppe	-	●	-
Stadium der MASH	-	●	-
Mit Resmetirom behandelte Patienten, die in Woche 36 eine Verringerung der Leberfettfraktion um 30 % oder mehr gegenüber Baseline aufweisen	-	●	-
Mit Resmetirom behandelte Patienten, die in Woche 36 eine absolute Verringerung der Leberfettfraktion mittels MRI-PDFF um 5 % oder mehr gegenüber Baseline aufweisen	-	●	-
Mit Resmetirom behandelte Patienten, die in Woche 36 mittels MRI-PDFF eine Leberfettfraktion von 5 % oder weniger aufweisen	-	●	-
Alle anderen datengesteuerten Gruppen	-	●	-
SHBG zu Woche 52	●	-	●
SHBG-Gruppe der Woche 12	-	●	-
SHBG-Gruppe der Woche 36	-	●	-
Frauen mit einem Baselinewert für ALT ≥ 30 U/l und Männer mit einem Baselinewert für ALT ≥ 45 U/l	-	●	-
LDL-Kategorie zu Baseline	-	●	-
Triglyzerid-Kategorie zu Baseline	-	●	-
ELF ≥ 9 zu Baseline	-	●	-
PIIINP ≥ 8 µg/l zu Baseline	-	●	-
TIMP ≥ 129 µg/l zu Baseline	-	●	-
HA ≥ 50 µg/l zu Baseline	-	●	-
PRO-C3 ≥ 10 µg/l, und $\geq 17,5$ µg/l zu Baseline	-	●	-
HbA1C-Baselinewert	-	-	●
Baseline ASCVD-Status	-	-	●
Standorte, die an der Studie MAESTRO-NASH teilgenommen haben	-	-	●
Expositionsgruppe 1 oder 2 in Woche 8	-	-	●
Erstes Auftreten von bestimmten UE innerhalb von 12 Wochen	-	-	●

Subgruppe	MAESTRO-NASH	MGL-3196-05	MAESTRO-NAFLD-1
Verschlechterung des Diabetes mit > 1 % Anstieg des HbA1C-Wertes gegenüber dem Baselinewert in Woche 52	-	-	●
Verbesserung des Diabetes mit einer Senkung des HbA1C-Wertes um > 1 % gegenüber dem Baselinewert in Woche 52	-	-	●
Änderung der Diabetesmedikation während der Studie	-	-	●
Änderung der Lipidmedikation innerhalb einer Woche nach dem Baselinewert und vor der Visite in Woche 24	-	-	●
Änderung der T4-Dosis während der Studie, sofern möglich	-	-	●
Sicherheit (UE-Analysen) der Gruppe, die das Prüfpräparat vor Woche 52 und/oder Ende der Therapie abgesetzt hat, im Vergleich zu den Teilnehmern der Woche 52	-	-	●
TSH-Basiswert < 1 und T4 oder kein T4	-	-	●
Mit T4 vs. ohne T4 (alle Patienten)	-	-	●
Mit T4-Dosis > 75 µg vs. mit T4-Dosis ≤ 75 µg vs. nicht mit T4	-	-	●
Baseline-T4 nach Geschlecht	-	-	○
TSH-Baseline < 1 und Einnahme von T4 nach Geschlecht	-	-	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (36, 38, 91)			

Die Studien MGL-3196-05 sowie MAESTRO-NAFLD-1 waren nicht auf die Subgruppenanalysen und die dem Dossier zugrundeliegende Fragestellung gepowert. Folgerichtig, muss daher die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse kritisch reflektiert werden. Die jeweilige Stichprobengröße kann zu statistisch signifikanten Subgruppenergebnissen führen, die stark verzerrt sind und dementsprechend ein zufälliges Ergebnis ohne klinische Relevanz darstellen.

MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1

Der Breslow-Day-Test zur Homogenität der Behandlungswirkung wurde auf der Grundlage des (i)RR mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor durchgeführt.

MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1

Die p-Werte für die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurden unter Verwendung des oben genannten MMRM ermittelt, wobei zusätzlich die Subgruppe und der Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung einbezogen wurden. Für die MMRM- und Subgruppen-Interaktionstests wird die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge UN (Unstructure) und CS (Compound Symmetry) getestet. Wenn beide nicht konvergieren, wird das Ergebnis als NE (nicht schätzbar) dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MAESTRO-NASH (MGL-3196-11)	ja	ja	laufend	• Datenschnitt nach 52 Wochen^b • Finale Analyse nach 54 Monaten^b • FDA Datenschnitt nach weiteren 6 Monaten^c	Resmetirom ^d 80 mg, Resmetirom ^d 100 mg, Placebo ^d
Phase II NASH MGL-3196-05	nein	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Resmetirom ^d 80 mg, Placebo ^d
MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Resmetirom ^d 80 mg, Resmetirom ^d 100 mg, Placebo ^d
MAESTRO-NAFLD-OLE (MGL-3196-18)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Resmetirom ^d 80 mg, Resmetirom ^d 100 mg,
MAESTRO-NASH Outcomes (MGL-3196-19)	nein	ja	laufend	Ca. 3 Jahre	Resmetirom ^d 60 mg, Resmetirom ^d 80 mg, Resmetirom ^d 100 mg, Placebo ^d

Studie ^a	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
a: Bei der in Modul 3A, Abschnitt 3.6 gelisteten Studie MGL-3196-06 handelt es sich um eine mit dem Zulassungsdossier eingereichte Studie, die außerhalb des hier vorliegenden Anwendungsgebietes liegt. Die Studie MGL-3196-06 wurde weder im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche noch im Rahmen der Studienregisterrecherche als relevant eingeschlossen. Auf eine Listung dieser Studie wird daher im Rahmen dieser Tabelle verzichtet. Studie MGL-3196-06 ist einzig für Modul 3A, Abschnitt 3.6 relevant. b: Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers um eine laufende Studie. Die dem Dossier zugrundeliegenden Ergebnisse beruhen auf dem präspezifizierte Datenschnitt nach 52 Wochen. Die finale Analyse nach 54 Monaten und somit der Abschluss der Studie, ist noch ausstehend. c: Bei dem Datenschnitt nach weiteren 6 Monate (120 Tage) handelt es sich um einen seitens der FDA-geforderten Datenschnitt. Dieser wurde für die im Dossier dargestellten Analysen verwendet. Für Endpunkte basierend auf der Woche 52-mITT-Population oder der Woche 52 Leberbiopsie-mITT-Population ist per Definition der Analysepopulationen weiterhin der 31. Juli 2022 der Zeitpunkt für Auswertungen zu Woche 52. Die Sicherheitsendpunkte, basierend auf der Safety-Population, bilden hingegen den verlängerten Beobachtungszeitraum bis 13. Januar 2023 ab. d: Die Studienteilnehmer erhielten Resmetirom und Placebo zusätzlich zur Therapie der Begleiterkrankungen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 09.07.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MGL-3196-18	zVT (Open-Label Studie)
MGL-3196-19	Nicht im AWG, da zirrhotische Patienten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

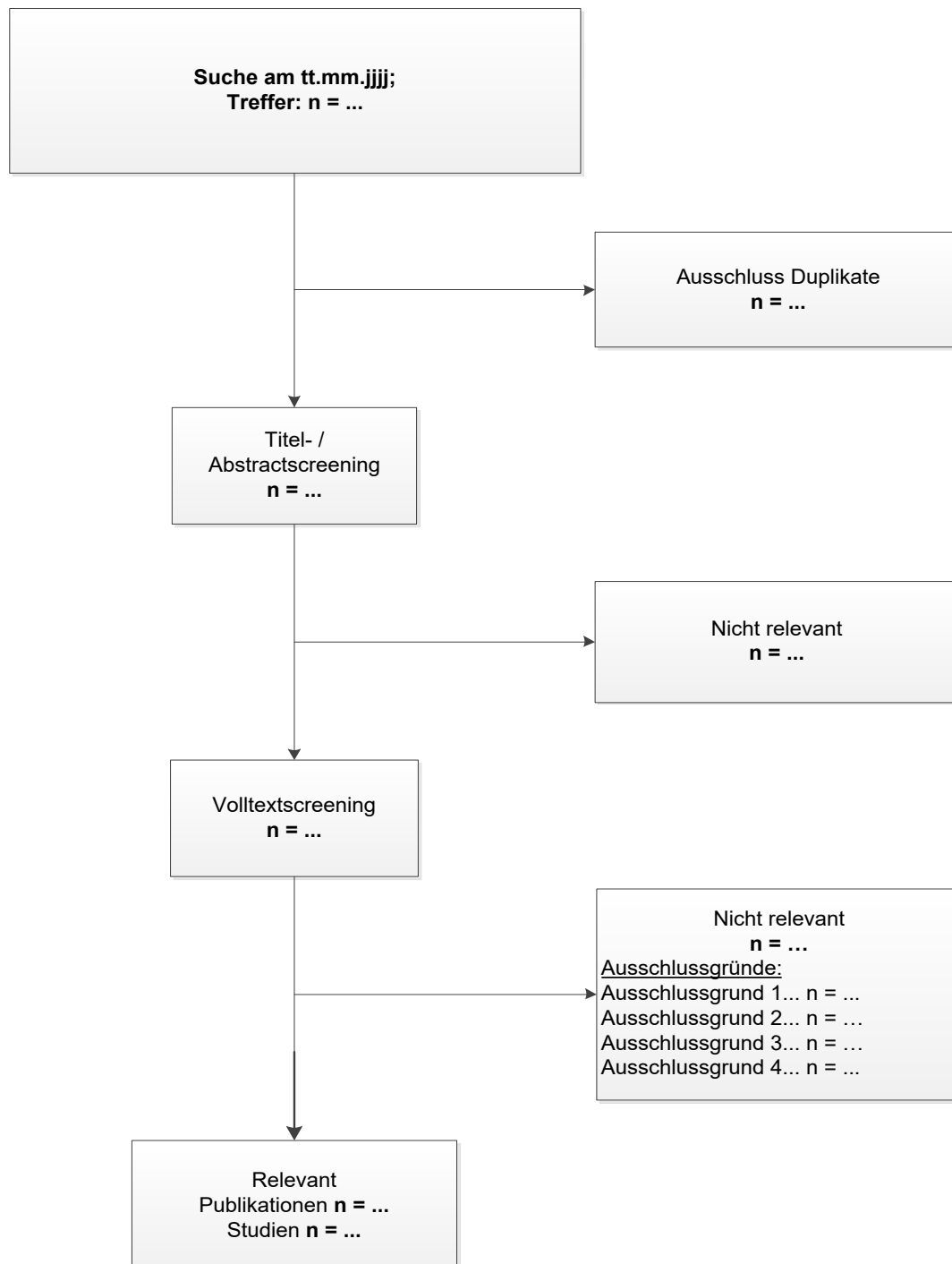


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

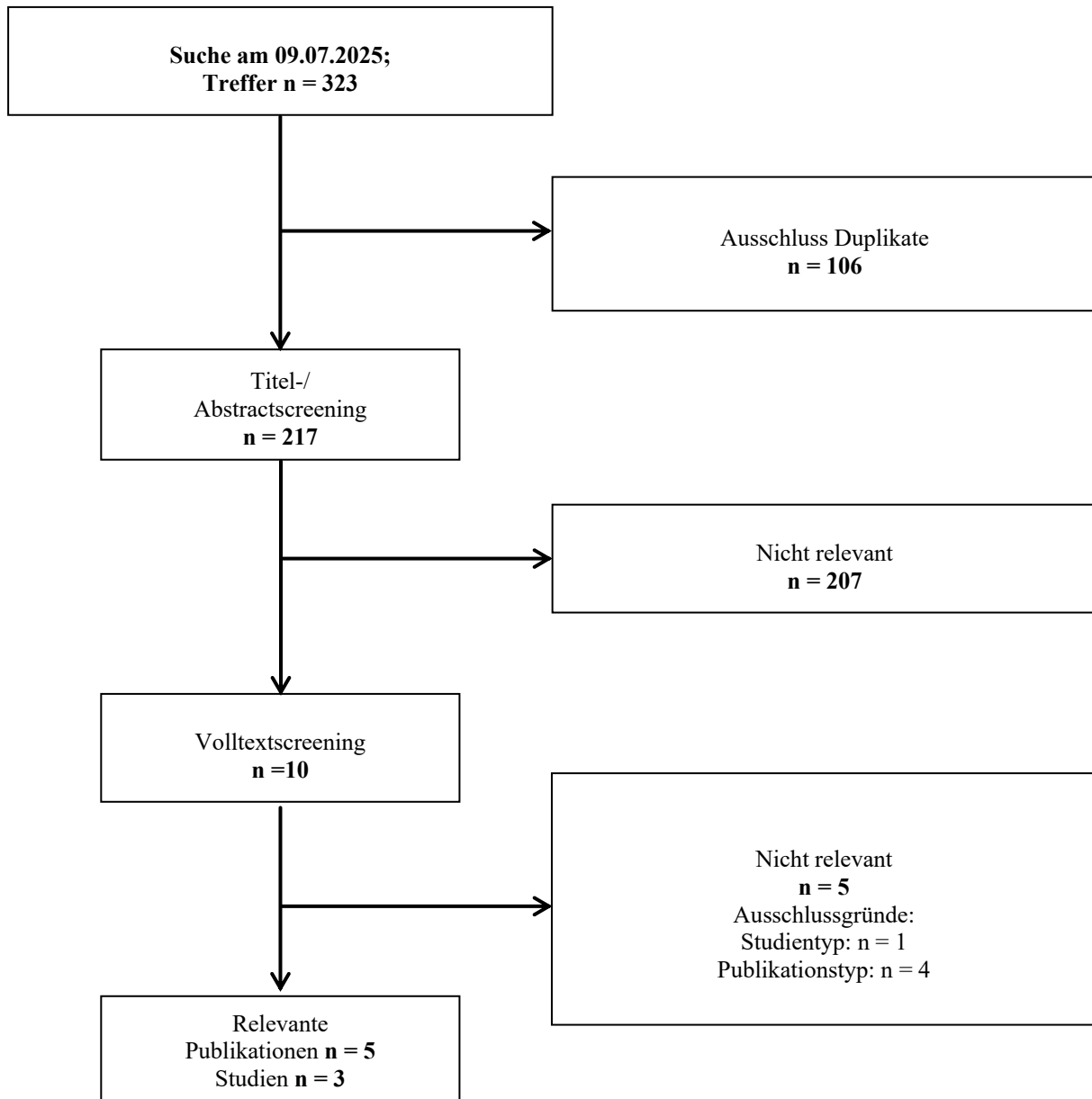


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die am 09.07.2025 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 323 Treffer. Es waren 106 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 217 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden 207 Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 ausgeschlossen. Es wurden zehn Volltexte gesichtet und fünf Publikationen als relevant eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturreche rche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MAESTRO- NASH (MGL- 3196-11)	ClinicalTrials.gov: NCT03900429 (92) EU Clinical Trials Register: 2018-004012-22 (93) WHO ICTRP: NCT03900429 (94) CTIS2024-510626-89-00 (95) CTIS: 2024-510626-89 (96)	ja	nein	laufend
MGL-3196- 05	ClinicalTrials.gov: NCT02912260 (97) WHO ICTRP: NCT02912260 (98)	ja	ja	abgeschlossen
MAESTRO- NAFLD-1 (MGL- 3196-14)	ClinicalTrials.gov: NCT04197479 (99) WHO ICTRP: NCT04197479 (100)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 09.07.2025

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 09.07.2025

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
MAESTRO-NASH (MGL-3196-11)	ja	ja	nein	ja (29)	ja (92-96)	ja (23, 101)
MGL-3196-05	nein	ja	nein	ja (30)	ja (97, 98)	ja (102, 103)
MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14)	nein	ja	nein	ja (31)	ja (99, 100)	ja (104)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der laufenden, pivotalen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie MAESTRO-NASH. Die Charakterisierung der Studie sowie der Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17). In Tabelle 4-18 wird die zugeschnittene Studienpopulation charakterisiert. Die Angaben zur Charakterisierung der Studie, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden dem CSR (29), CSP (32) sowie dem SAP (36) der Studie MAESTRO-NASH entnommen. Weiterhin werden unterstützend die Studien MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1 dargestellt und im Folgenden beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MAESTRO-NASH ^a	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsenen mit MASH und Leberfibrose	<u>Resmetirom^b 80 mg + optimierte Standardtherapie</u> 3 Tabletten (eine aktive Dosis und zwei Placebo), oral, einmal täglich morgens n = 352 <u>Resmetirom^b 100 mg + optimierte Standardtherapie</u> 3 Tabletten (eine aktive Dosis und zwei Placebo), oral, einmal täglich morgens n = 349 <u>Placebo + optimierte Standardtherapie^b</u> 3 Tabletten Placebo, oral, einmal täglich morgens n = 349	<u>Screening:</u> Bis zu 8 Wochen vor erster Dosis <u>Behandlungsphase</u> 54 Monate ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung <u>Datenschnitt:</u> 52 Wochen nach der ersten Behandlung <u>Finale Analyse:</u> 54 Monate nach der ersten Behandlung	Studienort: Europa, USA, Australien, Israel, Puerto Rico Studienzeitraum: Seit 06/2019 Geplantes Studienende (last patient out): vsl. Q4/2027	• NAS-Resolution-Responder (NASH-Resolution-Response und Fibrose-Responder) • NAFLD/NASH-CLDQ • SF-LDQOL • WPAI-NASH • Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MGL-3196-05 ^a	RCT, doppelblind, placebokontrolliert	Erwachsene mit MASH	<u>Resmetirom^b 80 mg + optimierte Standardtherapie</u> n = 84 <u>Placebo^b + optimierte Standardtherapie:</u> n = 41	<u>Screening:</u> Bis zu 6 Wochen vor erster Dosis <u>Behandlungsphase</u> 36 Wochen <u>Follow-Up:</u> 2 Wochen Extensions-Studie: 36 Wochen <u>Follow-Up</u> Extensions-Studie: 2 Wochen	Studienort: USA Studien- zeitraum: 10/2016 – 01/2019	• NAS-Resolution-Responder (NASH-Resolution-Response und Fibrose-Responder) • SF-36-Komponente des SF-LDQOL • Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MAESTRO-NAFLD-1 ^a	RCT, doppelblind, placebokontrolliert; OL-Arm	Erwachsene mit MASLD (mutmaßlich MASH)	<u>Resmetirom 80 mg doppelblind + optimierte Standardtherapie</u> 3 Tabletten (eine aktive Dosis und zwei Placebo), oral, einmal täglich morgens n = 327 <u>Resmetirom 100 mg doppelblind + optimierte Standardtherapie</u> 3 Tabletten (eine aktive Dosis und zwei Placebo), oral, einmal täglich morgens n = 325 <u>Placebo doppelblind + optimierte Standardtherapie</u> 3 Tabletten Placebo, oral, einmal täglich morgens n = 320 <u>Resmetirom OL^{b,c} + optimierte Standardtherapie</u> 100 mg OL n = 171 80 mg OL Kompensierte Zirrhose: n = 180 moderate Nierenfunktionsstörung: n = 14	<u>Screening:</u> Bis zu 8 Wochen vor erster Dosis <u>Behandlungsphase</u> 52 Wochen ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung <u>Follow-Up:</u> 28 ± 3 Tage	Studienort: USA, Puerto Rico Studienzeitraum: 12/2019 – 12/2021	• NAFLD/NASH-CLDQ • SF-LDQOL • WPAI-NASH • Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: Gemäß Abschnitt 4.2.5.2 wurden für die Studien MAESTRO-NASH, MGL-3196-05 sowie MAESTRO-NAFLD-1 NIT erhoben. Die NIT werden im zugrundeliegendem Dossier unterstützend herangezogen, da sie der Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums dienen und in der klinischen Praxis anstelle einer Leberbiopsie eingesetzt werden können. b: Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,732 m² und < 45 ml/min/1,732 m² (berechnet nach MDRD-6) wurden direkt in den OL 100 mg-Behandlungsarm aufgenommen. c: Patienten, die aufgrund eines Leberbiopsieergebnisses von F2 oder F3 mit NAS 3, Steatose 1, Ballooning 1, Entzündung 1 oder NAS 3 und Ballooning 0 aus der Studie MAESTRO-NASH ausschieden, kamen für den OL-100 mg Behandlungsarm in Betracht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (29-32, 36-38, 59, 91)						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MAESTRO-NASH	80 mg oder 100 mg Resmetirom + zwei Tabletten Placebo oral, täglich morgens + optimierte Standardtherapie	Drei Tabletten Placebo oral, täglich morgens + optimierte Standardtherapie	<u>Behandlung der Begleiterkrankungen:</u> Als Begleitmedikation gilt jedes verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Präparat, einschließlich Vitaminen, rezeptfreien Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln. Die Verabreichung von Begleitmedikamenten sollte nach dem Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen. Relevante Informationen (einschließlich etwaiger Dosisänderungen) über alle während der Studie verabreichten Begleitmedikamente sollten in den Studienunterlagen und Fallberichtsformularen festgehalten werden. Beim Vorliegen von Sicherheitsbedenken oder Änderung in der Notwendigkeit der Begleitmedikation im Studienverlauf, kann die Dosis angepasst werden. Eine stabile Dosierung vor allem bis Woche 52 sollte jedoch angestrebt werden. Jede Begleitmedikation, die 30 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Studie sowie bis 30 Tage nach der letzten Dosis aller Studienmedikamente eingenommen wurde, muss im eCRF erfasst werden. Der CRO Medical Monitor sollte konsultiert werden, bevor Änderungen an einer Begleitmedikation vorgenommen werden, die in den Zulassungskriterien aufgeführt sind. <u>Lebensstilberatung:</u> Während der gesamten Studie wurde eine Lebensstilberatung durchgeführt, die Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung umfasst. Die Beratung richtet sich auf die Änderung und Verbesserung der Lebensgewohnheiten, da das Fortschreiten der MASH-Erkrankung durch eine Änderung der Ernährungsweise und der Nahrungsmenge sowie durch regelmäßige, moderate sportliche Betätigung beeinflusst werden kann.

Studie	Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Der Prüfarzt und das Forschungspersonal sollten den Patienten bei jeder Visite auf die Änderungen der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten hinweisen, die er vornehmen sollte. Wenn möglich, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um sicherzustellen, dass der Beratungsansatz mit jedem Patienten von Visite zu Visite gleich bleibt, und extreme Änderungen in der Ernährung oder Bewegung sollten vermieden werden, sobald der Patient sie als Teil seines täglichen Lebensstils befolgt. Bei jeder Visite wurde die Einhaltung der Lebensstil-Empfehlungen beurteilt, indem dem Patienten Fragen gestellt wurden, um festzustellen, ob er sich an die Lebensstil-Empfehlungen gehalten hat. Eine Ja/Nein-Antwort wurde im eCRF vermerkt. Darüber hinaus sollten die randomisierten Patienten Alkohol so weit wie möglich meiden. Wenn jedoch Alkohol konsumiert wird, sollte dies nicht über den signifikanten Alkoholkonsum hinausgehen, wie in Ausschlusskriterium Nr. 1^a definiert.
MGL-3196-05	Resmetirom 80 mg oral, täglich morgens + optimierte Standardtherapie	Placebo oral, täglich morgens + optimierte Standardtherapie	<u>Behandlung der Begleiterkrankungen:</u> Alle Begleitmedikationen mussten im eCRF angegeben werden. Alle früheren Medikamente, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eingenommen wurden, wurden im eCRF erfasst. Begleitende Behandlungen, die zur Behandlung des Gesundheitszustands eines Patienten während der Studie erforderlich waren, wurden ebenfalls im eCRF erfasst. <u>Lebensstilberatung:</u> Die Patienten wurden bei der Screening-Untersuchung, bei der Baseline-Untersuchung und in den Hauptstudienwochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30 und 36 sowie am ersten Tag der Verlängerungsstudie und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32 und 36 beraten, wie sie ihre Diät, ihr Bewegungsprogramm und ihren Lebensstil einhalten können.

Studie	Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MAESTRO- NAFLD-1	80 mg oder 100 mg Resmetirom + zwei Tabletten Placebo oral, täglich morgens + optimierte Standardtherapie	Drei Tabletten Placebo oral, täglich morgens + optimierte Standardtherapie	<u>Behandlung der Begleiterkrankungen:</u> Als Begleitmedikation galt jedes verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Präparat, einschließlich Vitaminen, rezeptfreien Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln. Die Verabreichung von Begleitmedikamenten sollte nach dem Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen. Relevante Informationen (einschließlich etwaiger Dosisänderungen) über alle während der Studie verabreichten Begleitmedikamente, sollten in den Studienunterlagen und Fallberichtsformularen festgehalten werden. Beim Vorliegen von Sicherheitsbedenken oder Änderungen in der Notwendigkeit der Begleitmedikation im Studienverlauf, kann die Dosis angepasst werden. Eine stabile Dosierung vor allem bis Woche 52 sollte jedoch angestrebt werden. Jede Begleitmedikation, die 30 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Studie sowie bis 30 Tage nach der letzten Dosis aller Studienmedikamente eingenommen wurde, musste im eCRF erfasst werden. Der CRO Medical Monitor sollte konsultiert werden, bevor Änderungen an einer Begleitmedikation vorgenommen wurden, die in den Zulassungskriterien aufgeführt sind (z. B. Vitamin E, T2D- und Lipidmedikamente usw.). <u>Lebensstilberatung:</u> Während der gesamten Studie wurde eine Lebensstilberatung durchgeführt, die Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung umfasste. Die Beratung richtete sich auf die Änderung und Verbesserung der Lebensgewohnheiten, da das Fortschreiten der MASH-Erkrankung durch eine Änderung der Ernährungsweise und der Nahrungsmenge sowie durch regelmäßige, moderate sportliche Betätigung beeinflusst werden kann. Der Prüfarzt und das Forschungspersonal sollten den Patienten bei jeder Visite auf die Änderungen der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten hinweisen, die er vornehmen sollte.

Studie	Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Wenn möglich, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um sicherzustellen, dass der Beratungsansatz mit jedem Patienten von Visite zu Visite gleich blieb, und extreme Änderungen in der Ernährung oder Bewegung sollten vermieden werden, sobald der Patient sie als Teil seines täglichen Lebensstils befolgte. Bei jeder Visite wurde die Einhaltung der Lebensstil-Empfehlungen beurteilt, indem dem Patienten Fragen gestellt wurden, um festzustellen, ob er sich an die Lebensstil-Empfehlungen gehalten hat. Eine Ja/Nein-Antwort wurde im eCRF vermerkt. Darüber hinaus sollten die randomisierten Patienten Alkohol so weit wie möglich meiden. Wenn jedoch Alkohol konsumiert wird, sollte dies nicht über den signifikanten Alkoholkonsum hinausgehen, wie in Ausschlusskriterium Nr. 1^b definiert.
a: Siehe Anhang 4-E Tabelle 4-154 b: Siehe Anhang 4-E Tabelle 4-156 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (32, 37, 59)			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Label-Population der Studie MAESTRO-NASH – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)
Demografische Angaben – Label-Population			
Alter (Jahre)			
MW (SD)	57,47 (10,857)	54,45 (10,757)	57,24 (10,388)
Median (Min; Max)	59,00 (19,0; 78,0)	56,00 (22,0; 75,0)	58,00 (22,0; 82,0)
Altersgruppe (n (%))			
< 40 Jahre	10 (6,0)	15 (9,9)	21 (6,9)
≥ 40 – < 65 Jahre	114 (68,3)	111 (73,5)	203 (67,0)
≥ 65 Jahre	43 (25,7)	25 (16,6)	79 (26,1)
Geschlecht (n (%))			
Männlich	43 (25,7)	86 (57,0)	132 (43,6)
Weiblich	124 (74,3)	65 (43,0)	171 (56,4)
Abstammung (n (%))			
Kaukasisch	148 (88,6)	143 (94,7)	265 (87,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,2)	1 (0,7)	7 (2,3)
Asiatisch	7 (4,2)	2 (1,3)	9 (3,0)
Indianer oder Alaska- Ureinwohner	3 (1,8)	0 (0,0)	3 (1,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,3)
Andere	4 (2,4)	3 (2,0)	14 (4,6)
Nicht erfassbar	3 (1,8)	1 (0,7)	4 (1,3)
Ethnizität (n (%))			
Hispanisch oder Latino	38 (22,8)	35 (23,2)	49 (16,2)
Nicht Hispanisch oder Latino	125 (74,9)	114 (75,5)	249 (82,2)
Nicht berichtet	1 (0,6)	1 (0,7)	2 (0,7)
Nicht erfassbar	2 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,0)
Unbekannt	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)
Körpergröße (cm)			
MW (SD)	162,17 (8,416)	171,65 (9,561)	167,51 (9,931)
Median (Min; Max)	162,00 (144,0; 182,5)	172,50 (146,0; 195,0)	167,00 (143,5; 193,0)
Körpergewicht (kg)			
MW (SD)	83,68 (10,338)	120,14 (16,668)	99,45 (22,755)
Median (Min; Max)	85,00 (55,4; 99,8)	115,00 (100,0; 173,3)	97,90 (50,0; 184,4)

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)
BMI (kg/m ²) bei Baseline MW (SD) Median (Min; Max)	31,89 (4,204) 31,21 (21,8; 44,2)	40,99 (6,674) 40,39 (30,2; 67,8)	35,22 (6,430) 34,37 (20,0; 58,2)
BMI-Gruppe bei Baseline (n (%)) < 25 (kg/m ²) ≥ 25 – 30 (kg/m ²) ≥ 30 (kg/m ²)	7 (4,2) 47 (28,1) 113 (67,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 151 (100)	8 (2,6) 62 (20,5) 233 (76,9)
NAS-Kategorie beim Screening (n (%)) < 5 ≥ 5	26 (15,6) 141 (84,4)	12 (7,9) 139 (92,1)	64 (21,1) 239 (78,9)
Fibrosestadium zu Baseline (n (%)) ^a 2 3 4	64 (38,3) 100 (59,9) 3 (1,8)	53 (35,1) 95 (62,9) 3 (2,0)	111 (36,6) 187 (61,7) 5 (1,7)
Fibrosestadium bei Randomisierung (n (%)) ^b 0 1A 1B 1C 2 3 4	0 (0,0) 0 (0,0) 8 (4,8) 5 (3,0) 55 (32,9) 99 (59,3) 0 (0,0)	0 (0,0) 1 (0,7) 7 (4,6) 6 (4,0) 52 (34,4) 85 (56,3) 0 (0,0)	0 (0,0) 2 (0,7) 22 (7,3) 3 (1,0) 95 (31,4) 181 (59,7) 0 (0,0)
Alkoholkonsum (n (%)) Nie Ehemals Aktuell Fehlend	82 (49,1) 21 (12,6) 64 (38,3) 0 (0,0)	58 (38,4) 27 (17,9) 64 (42,4) 2 (1,3)	130 (42,9) 42 (13,9) 126 (41,6) 5 (1,7)
T2D bei Baseline (n (%)) Ja Nein	118 (70,7) 49 (29,3)	100 (66,2) 51 (33,8)	201 (66,3) 102 (33,7)
Bluthochdruck bei Baseline (n (%)) Ja Nein	122 (73,1) 45 (26,9)	123 (81,5) 28 (18,5)	243 (80,2) 60 (19,8)
Dyslipidämie bei Baseline (n (%)) Ja Nein	120 (71,9) 47 (28,1)	118 (78,1) 33 (21,9)	212 (70,0) 91 (30,0)

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)
FibroScan VCTE-Wert (kPa) beim Screening			
n	161	148	290
MW (SD)	12,18 (5,176)	14,78 (8,639)	13,04 (5,581)
Median (Min; Max)	10,90 (4,6; 42,8)	12,55 (4,9; 75,0)	11,80 (4,0; 53,6)
FibroScan CAP-Score (dB/m) beim Screening			
n	159	147	289
MW (SD)	334,3 (36,15)	364,6 (35,38)	347,1 (37,26)
Median (Min; Max)	333,0 (203; 400)	373,0 (202; 400)	350,0 (220; 400)
Steifigkeit nach MRE (kPa) beim Screening			
n	94	89	175
MW (SD)	3,53 (1,034)	3,64 (0,868)	3,53 (0,984)
Median (Min; Max)	3,30 (2,3; 7,9)	3,60 (1,9; 6,3)	3,40 (2,0; 9,2)
Hepatische Fettfraktion (%) nach MRI-PDFF beim Screening			
n	145	131	245
MW (SD)	18,22 (6,993)	17,32 (6,413)	17,79 (6,936)
Median (Min; Max)	17,30 (2,5; 35,3)	16,50 (4,9; 34,0)	16,50 (4,6; 42,1)
eGFR (ml/min/1,732 m ²)-Kategorie beim Screening (n (%))			
≥ 30 - < 45	2 (1,2)	1 (0,7)	0 (0,0)
≥ 45	165 (98,8)	150 (99,3)	303 (100)
Anamnese einer dokumentierten ASCVD (n (%))			
Ja	8 (4,8)	10 (6,6)	13 (4,3)
Nein	159 (95,2)	141 (93,4)	290 (95,7)
HOMA-IR zu Baseline			
n	166	151	303
MW (SD)	10,216 (7,6806)	12,632 (9,3712)	11,073 (12,4530)
Median (Min; Max)	8,035 (1,46; 41,91)	10,110 (1,39; 56,84)	7,870 (1,03; 117,53)
T4-Ersatztherapie zum Screening-Zeitpunkt (n (%))			
Ja	19 (11,4)	16 (10,6)	43 (14,2)
Nein	148 (88,6)	135 (89,4)	260 (85,8)
T4-Therapie > 75 µg/Tag zum Screening-Zeitpunkt (n (%))			
≤ 75	15 (9,0)	12 (7,9)	34 (11,2)
> 75	4 (2,4)	4 (2,6)	9 (3,0)
Keine Behandlung	148 (88,6)	135 (89,4)	260 (85,8)

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)
Statin-Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	75 (44,9)	87 (57,6)	147 (48,5)
Nein	92 (55,1)	64 (42,4)	156 (51,5)
Statin-Intensität zu Baseline (n (%))			
Hoch	18 (10,8)	29 (19,2)	34 (11,2)
Moderat	50 (29,9)	48 (31,8)	91 (30,0)
Gering	7 (4,2)	10 (6,6)	21 (6,9)
Keine Behandlung	92 (55,1)	64 (42,4)	156 (51,5)
Andere Lipidtherapie zu Baseline (n (%))			
Ja	39 (23,4)	45 (29,8)	72 (23,8)
Nein	128 (76,6)	106 (70,2)	231 (76,2)
GLP-1-Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	27 (16,2)	22 (14,6)	39 (12,9)
Nein	140 (83,8)	129 (85,4)	264 (87,1)
SGLT2-Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	32 (19,2)	21 (13,9)	35 (11,6)
Nein	135 (80,8)	130 (86,1)	268 (88,4)
Insulin-Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	15 (9,0)	19 (12,6)	36 (11,9)
Nein	152 (91,0)	132 (87,4)	267 (88,1)
Antihypertensive Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	113 (67,7)	112 (74,2)	222 (73,3)
Nein	54 (32,3)	39 (25,8)	81 (26,7)
LDL-C (mg/dl) bei Baseline			
n	166	151	303
MW (SD)	106,67 (37,4646)	103,77 (35,9463)	107,58 (41,5283)
Median (Min; Max)	108,50 (30,00; 213,00)	100,00 (22,00; 245,00)	103,00 (25,00; 288,00)
HDL-C (mg/dl) bei Baseline			
n	166	151	303
MW (SD)	45,90 (13,0538)	40,76 (10,5209)	43,67 (12,7220)
Median (Min; Max)	44,50 (18,00; 80,00)	39,00 (18,00; 67,00)	42,00 (6,00; 104,00)

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)
Triglyzeride (mg/dl) bei Baseline			
n	166	151	303
MW (SD)	187,86 (125,7042)	194,99 (136,9392)	185,89 (127,1554)
Median (Min; Max)	161,50 (43,00; 1.255,00)	162,00 (55,00; 1.297,00)	149,00 (41,00; 967,00)
HbA1c (%) bei Baseline			
n	167	151	303
MW (SD)	6,57 (1,08752)	6,73 (1,15534)	6,48 (1,00540)
Median (Min; Max)	6,40 (4,70; 10,10)	6,50 (4,90; 10,30)	6,300 (4,60; 9,70)
a: Das Fibrorestadium zu Baseline wurde durch erneute Auswertung von Pathologe A und Pathologe B festgestellt. Für diese Darstellung wurde das maximale Fibrorestadium herangezogen. Dieses Stadium wurde für den Einschluss in die Label-Population und die Auswertung der Endpunkte herangezogen. b: Das Fibrorestadium bei Randomisierung wurde nur von Pathologe A festgestellt. Dieses Stadium wurde für den Einschluss in die Klinische Studie herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 105, 106)			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Label-Population der Studie MGL-3196-05 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 18)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 20)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	54,44 (9,660)	48,90 (11,836)
Median (Min; Max)	57,00 (28,0; 67,0)	51,50 (27,0; 67,0)
Altersgruppe (n (%))		
< 65 Jahre	16 (88,9)	19 (95,0)
≥ 65 Jahre	2 (11,1)	1 (5,0)
Alterskategorie nach Median (n (%))		
< Median	8 (44,4)	11 (55,0)
≥ Median	10 (55,6)	9 (45,0)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	6 (33,3)	12 (60,0)
Weiblich	12 (66,7)	8 (40,0)
Abstammung (n (%))		
Kaukasisch	16 (88,9)	20 (100)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	2 (11,1)	0 (0,0)
Indianer oder Alaska-Ureinwohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschiedene	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnizität (n (%))		
Hispanisch oder Latino	10 (55,6)	12 (60,0)
Nicht Hispanisch oder Latino	8 (44,4)	8 (40,0)
Körpergröße (cm)		
MW (SD)	160,4 (8,02)	169,7 (10,28)
Median (Min; Max)	159,5 (148; 175)	170,0 (152; 185)
Körpergewicht (kg)		
MW (SD)	84,27 (8,204)	100,73 (24,001)
Median (Min; Max)	84,20 (71,9; 97,5)	98,20 (52,2; 144,2)
BMI (kg/m ²) bei Baseline		
MW (SD)	32,89 (4,121)	34,79 (6,612)
Median (Min; Max)	32,30 (28,4; 43,1)	35,10 (17,6; 44,5)
BMI-Gruppe bei Baseline (n (%))		
< 30 (kg/m ²)	5 (27,8)	4 (20,0)
≥ 30 (kg/m ²)	13 (72,2)	16 (80,0)

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 18)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 20)
T2D bei Baseline (n (%))		
Ja	12 (66,7)	8 (40,0)
Nein	6 (33,3)	12 (60,0)
NAS Score beim Screening		
MW (SD)	5,4 (1,24)	5,3 (1,17)
Median (Min; Max)	5,5 (3; 7)	5,0 (4; 8)
NAS-Kategorie beim Screening (n (%))		
< 5	5 (27,8)	6 (30,0)
≥ 5	13 (72,2)	14 (70,0)
Fibrosestadium (n (%))		
0 oder 1	0 (0,0)	0 (0,0)
2	8 (44,4)	13 (65,0)
3	10 (55,6)	7 (35,0)
Hepatische Fettfraktion (%) nach MRI-PDFF beim Screening		
MW (SD)	19,49 (5,283)	20,89 (8,069)
Median (Min; Max)	19,50 (9,7; 32,9)	21,10 (9,1; 39,3)
Hepatische Fettfraktion (%) nach MRI-PDFF- Kategorie beim Screening (n (%))		
< 20 %	11 (61,1)	9 (45,0)
≥ 20 %	7 (38,9)	11 (55,0)
HDL-C (mg/dl) bei Baseline		
MW (SD)	47,3 (13,39)	44,4 (13,74)
Median (Min; Max)	45,5 (29; 70)	43,5 (24; 78)
LDL-C (mg/dl) bei Baseline		
MW (SD)	109,9 (35,16)	111,0 (25,54)
Median (Min; Max)	108,0 (63; 192)	109,0 (66; 167)
Triglyzeride (mg/dl) bei Baseline		
MW (SD)	167,6 (93,52)	148,4 (82,15)
Median (Min; Max)	143,0 (69; 454)	117,5 (70; 386)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 105, 106)		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Label-Population der Studie MAESTRO-NAFLD-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 9)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 15)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 29)
Demografische Angaben – Label-Population			
Alter (Jahre)			
MW (SD)	61,22 (12,62)	49,87 (10,37)	58,45 (9,99)
Median (Min; Max)	63,00 (34,0; 76,0)	54,00 (28,0; 64,0)	59,00 (39,0; 79,0)
Altersgruppe (n (%))			
< 65 Jahre	6 (66,7)	15 (100,0)	21 (72,4)
≥ 65 Jahre	3 (33,3)	0 (0,0)	8 (27,6)
Geschlecht (n (%))			
Männlich	3 (33,3)	8 (53,3)	14 (48,3)
Weiblich	6 (66,7)	7 (46,7)	15 (51,7)
Abstammung (n (%))			
Kauasisch	8 (88,9)	10 (66,7)	26 (89,7)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	2 (13,3)	2 (6,9)
Asiatisch	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Indianer oder Alaska- Ureinwohner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (3,4)
Nicht erfassbar	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnizität (n (%))			
Hispanisch oder Latino	4 (44,4)	6 (40,0)	11 (37,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	5 (55,6)	9 (60,0)	18 (62,1)
Körpergröße (cm)			
MW (SD)	160,96 (8,33)	173,90 (9,53)	168,53 (10,64)
Median (Min; Max)	157,50 (150,0; 174,0)	173,00 (162,5; 190,5)	168,00 (153,0; 188,0)
Körpergewicht (kg)			
MW (SD)	83,13 (11,58)	130,96 (28,85)	109,09 (19,08)
Median (Min; Max)	82,60 (62,01; 98,00)	125,00 (100,30; 205,00)	107,40 (66,40; 138,40)
BMI (kg/m ²) bei Baseline			
MW (SD)	32,03 (4,49)	43,62 (11,31)	38,63 (6,50)
Median (Min; Max)	31,68 (24,80; 40,17)	39,55 (33,13; 70,93)	37,70 (27,67; 53,32)

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 9)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 15)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 29)
BMI-Gruppe bei Baseline (n (%))			
< 30 (kg/m ²)	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (6,9)
≥ 30 (kg/m ²)	7 (77,8)	15 (100,0)	25 (86,2)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
T2D bei Baseline (n (%))			
Ja	6 (66,7)	6 (40,0)	19 (65,5)
Nein	3 (33,3)	9 (60,0)	10 (34,5)
Bluthochdruck bei Baseline (n (%))			
Ja	7 (77,8)	13 (86,7)	24 (82,8)
Nein	2 (22,2)	2 (13,3)	5 (17,2)
Dyslipidämie bei Baseline (n (%))			
Ja	7 (77,8)	14 (93,3)	24 (82,8)
Nein	2 (22,2)	1 (6,7)	5 (17,2)
FibroScan VCTE-Wert (kPa) beim Screening			
n	8	15	28
MW (SD)	10,39 (1,81)	15,27 (16,76)	18,35 (19,50)
Median (Min; Max)	10,30 (8,6; 14,1)	9,60 (8,6; 75,0)	10,90 (8,7; 75,0)
FibroScan CAP-Score (dB/m) beim Screening			
n	8	15	28
MW (SD)	347,4 (16,91)	343,6 (23,48)	346,7 (36,74)
Median (Min; Max)	355,5 (313; 361)	344,0 (283; 380)	343,0 (285; 400)
Steifigkeit nach MRE (kPa) beim Screening			
n	7	9	18
MW (SD)	3,01 (0,52)	2,64 (0,57)	2,77 (0,78)
Median (Min; Max)	3,00 (2,2; 3,8)	2,60 (2,0; 3,8)	2,50 (1,9; 4,3)
Hepatische Fettfraktion (%) nach MRI-PDFF beim Screening			
n	9	13	25
MW (SD)	17,31 (4,39)	19,35 (10,87)	19,28 (7,82)
Median (Min; Max)	16,40 (11,5; 25,4)	12,90 (9,7; 43,9)	22,50 (8,1; 31,6)
eGFR (ml/min/1,732 m ²)-Kategorie beim Screening (n (%))			
≥ 30 - < 45	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 45	9 (100,0)	15 (100,0)	29 (100,0)

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 9)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 15)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 29)
Anamnese einer dokumentierten ASCVD (n (%))			
Ja	1 (11,1)	1 (6,7)	1 (3,4)
Nein	8 (88,9)	14 (93,3)	28 (96,6)
HOMA-IR zu Baseline			
n	9	15	29
MW (SD)	6,86 (2,50)	10,09 (8,08)	8,43 (3,30)
Median (Min; Max)	6,33 (3,97; 12,13)	7,77 (2,85; 32,93)	8,80 (1,67; 16,27)
T4-Ersatztherapie zum Screening-Zeitpunkt (n (%))			
Ja	2 (22,2)	2 (13,3)	2 (6,9)
Nein	7 (77,8)	13 (86,7)	27 (93,1)
T4-Therapie > 75 µg/Tag zum Screening-Zeitpunkt (n (%))			
≤ 75	1 (11,1)	1 (6,7)	2 (6,9)
> 75	1 (11,1)	1 (6,7)	0 (0,0)
Keine Behandlung	7 (77,8)	13 (86,7)	27 (93,1)
Statin-Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	5 (55,6)	5 (33,3)	17 (58,6)
Nein	4 (44,4)	10 (66,7)	12 (41,4)
Statin-Intensität zu Baseline (n (%))			
Hoch	1 (11,1)	2 (13,3)	4 (13,8)
Moderat	3 (33,3)	2 (13,3)	10 (34,5)
Gering	1 (11,1)	0 (0,0)	3 (10,3)
Fehlend ^a	4 (44,4)	11 (73,3)	12 (41,4)
Andere Lipidtherapie zu Baseline (n (%))			
Ja	0 (0,0)	2 (13,3)	3 (10,3)
Nein	9 (100,0)	13 (86,7)	26 (89,7)
GLP-1-Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	1 (11,1)	4 (26,7)	0 (0,0)
Nein	8 (88,9)	11 (73,3)	29 (100,0)
SGLT2-Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	1 (11,1)	4 (26,7)	2 (6,9)
Nein	8 (88,9)	11 (73,3)	27 (93,1)

Parameter, Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 9)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 15)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 29)
Insulin-Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	1 (11,1)	2 (13,3)	1 (3,4)
Nein	8 (88,9)	13 (86,7)	28 (96,6)
Antihypertensive Therapie zu Baseline (n (%))			
Ja	1 (11,1)	12 (80,0)	23 (79,3)
Nein	8 (88,9)	3 (20,0)	6 (20,7)
LDL-C (mg/dl) bei Baseline			
n	9	15	23
MW (SD)	111,1 (49,78)	112,5 (32,56)	98,5 (34,97)
Median (Min; Max)	106,0 (63; 234)	109,0 (55; 180)	92,0 (30; 184)
HDL-C (mg/dl) bei Baseline			
n	8	15	26
MW (SD)	51,0 (22,72)	41,3 (14,25)	43,8 (10,92)
Median (Min; Max)	47,0 (22; 86)	43,0 (21; 80)	44,0 (27; 68)
Triglyzeride (mg/dl) bei Baseline			
n	9	15	29
MW (SD)	133,9 (95,99)	173,9 (100,94)	158,4 (67,14)
Median (Min; Max)	105,0 (54; 365)	172,0 (48; 425)	155,0 (66; 340)
HbA1c (%) bei Baseline			
n	9	15	29
MW (SD)	6,47 (0,98)	6,15 (0,93)	6,67 (0,99)
Median (Min; Max)	6,20 (5,5; 8,6)	5,90 (5,1; 8,0)	6,60 (5,1; 9,0)
a: Diese Kategorie umfasst hauptsächlich Patienten, die kein Statin zur Baseline eingenommen haben. Lediglich für einen Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom, der Statine zur Baseline eingenommen hat, fehlten die Angaben zur Statin-Intensität. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

MAESTRO-NASH

Studiendesign der Studie MAESTRO-NASH

Bei der MAESTRO-NASH handelt es sich um eine laufende, pivotale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie. Ziel der Studie war es, die Wirkung einer einmal täglichen, oralen Verabreichung von 80 mg oder 100 mg Resmetirom im Vergleich zu einem entsprechenden Placebo auf MASH zu untersuchen. Patienten erhielten zusätzlich zu Resmetirom oder Placebo eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten inklusive Beratung zur Lebensstiländerung. Dieses entspricht dem Therapiestandard für Patienten mit MASH in Deutschland (4). Die Wirkung von Resmetirom wurde anhand der NASH-Resolution Response in Verbindung mit einer Verringerung des NAS um mindestens 2 Punkte und ohne Verschlechterung der Fibrose durch Leberbiopsie (NASH-Resolution-Responder) sowie der Verbesserung der Fibrose um mindestens 1 Punkt ohne Verschlechterung der NAS-Komponenten, jeweils nach 52 Behandlungswochen, ermittelt (32, 36).

Patienten, die zur Teilnahme an dieser Studie gescreent wurden, waren Männer und Frauen ab 18 Jahren mit mindestens drei metabolischen Risikofaktoren, darunter Diabetes/Insulinresistenz, Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämie (basierend auf modifizierten Kriterien), sowie mit Hinweisen auf Leberfibrose und MASH, basierend auf einer Leberbiopsie innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening und/oder einer Lebersteifigkeitsmessung vor dem Screening (d. h. FibroScan VCTE $\geq 8,5$; CAP ≥ 280) in Kombination mit erhöhten AST-Werten (Frauen > 17 IU, Männer > 20 IU). Die Ein- und Ausschlusskriterien umfassten einen zusätzlichen Nachweis für eine MASH-Fibrose, der während des Screenings erbracht wurde. Dieser konnte aus historischen Daten bestehen (d. h., biochemischer Test auf Fibrose (PRO-C3 > 14 ng/ml; oder ELF ≥ 9), FibroScan mit transients Elastographie $\geq 8,5$ kPa; und kontrollierter Dämpfungsparameter ≥ 280 dB/m, und eine historische Leberbiopsie < 2 Jahre vor der erwarteten Randomisierung, die eine Fibrose im Stadium 1B, 2 oder 3 mit MASH auf der Grundlage der vorhandenen pathologischen Untersuchung zeigt, ohne signifikante Veränderung des Körpergewichts > 5 % oder Medikamente, die das NAS- oder Fibrotestadium beeinflussen könnten). Zusätzlich war eine MRI-PDFF ≥ 8 % erforderlich, sofern keine Kontraindikationen, oder eine geeignete historische Biopsie mit Fibrose und MASH vorlagen. Wenn alle Vorab- und Screening-Kriterien erfüllt waren, kamen als Screening-Leberbiopsien NAS ≥ 4 mit „Hochrisiko“- Fibrotestadium 1 (F1B plus Hochrisiko-F1A/F1C) oder Fibrotestadium 2 oder 3 in Frage (107). Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind der CONSORT-Tabelle (Anhang 4-E) zu entnehmen.

Die Studie wurde in insgesamt 245 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt und schloss insgesamt 1050 Studienteilnehmer ein (29).

Aufbau der Studie MAESTRO-NASH

Die Studie war in drei Phasen unterteilt: Screening, Behandlung und Follow-Up (Abbildung 4-3.) Die Screening-Phase dauerte bis zu acht Wochen, gefolgt von einer 54-monatigen Behandlungsphase. Daran schließt sich eine Follow-Up-Phase über 28 Tage (± 3 Tage) an (29, 32).

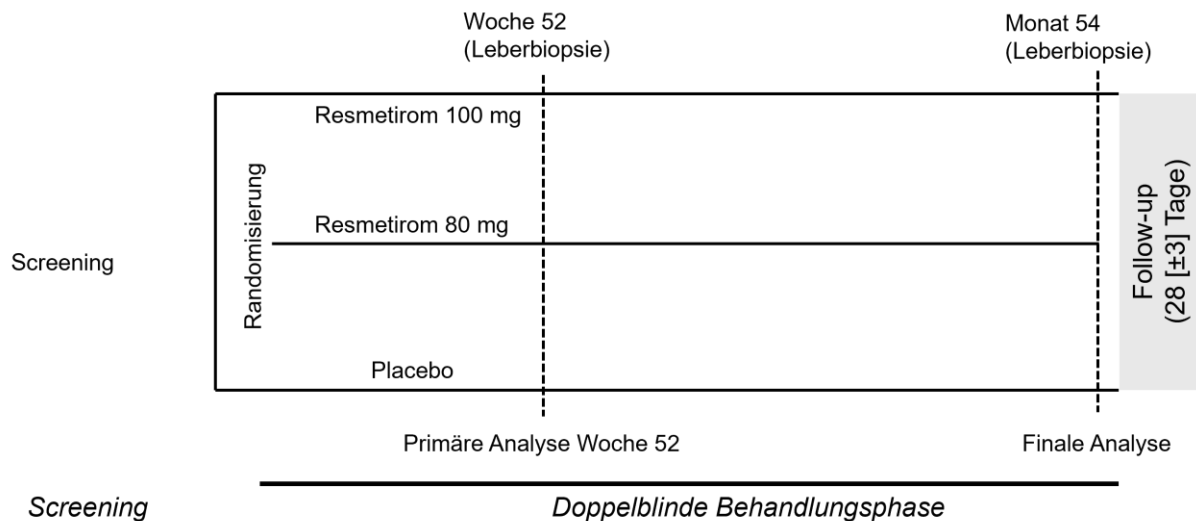


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie MAESTRO-NASH

Quelle: Modifiziert nach (29).

Randomisierung und Verblindung

Die Studie MAESTRO-NASH ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch laufend (29). Der Studienabschluss wird im ersten Quartal 2027 erwartet. Die Studienpatienten und das Personal des Prüfzentrums, das das Studienmedikament verabreicht und die klinischen Beurteilungen an den Patienten vornimmt, sind gegenüber dem einzelnen Patienten (Resmetirom oder Placebo) verblindet. Ausgewählte Personen sind zur Erleichterung der Arbeitsabläufe (z. B. zur Vorbereitung von Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee, DMC)-Materialien) nicht verblindet; diese Personen sind nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse verschiedener Labortests, die im Laborhandbuch definiert sind (z. B. Sex hormone binding globulin (SHBG), Lipide, freies Thyroxin (FT4)), sind während der Studie gegenüber dem Studienpersonal und den Prüfarzten verblindet, um die Verblindung zu wahren (32).

In einem Verblindungsplan wird detailliert beschrieben, wie die Verblindung während der gesamten Studie aufrechterhalten werden soll. Die Primäranalyse in Woche 52 wurde von einem unverblindeten Team durchgeführt. Das Team bestand aus Vertretern des Sponsors und der klinischen Forschungsorganisation (CRO), die zum Zeitpunkt der 52-Wochen-Analyse nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt waren (32).

Da diese Studie zum Zeitpunkt der Einreichung des AMNOG-Dossiers noch andauert und eine der in Anhang II E der Rezdiffra® Produktinformation aufgeführten Maßnahmen darstellt, die der Zulassungsinhaber zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom bei der zugelassenen Patientenpopulation abschließen muss, darf keine frühzeitige Entblindung erfolgen. Um die Integrität dieser Studie sicher zu stellen, führte nur ein kleines Team die Analysen des Interimsdatenschnitts für das AMNOG-Dossier durch.

Die Meldung von SAEs, die die Kriterien für eine sofortige Meldepflicht erfüllen, werden ebenfalls durch das Pharmakovigilanz-Team verwaltet, um die Verblindung des übrigen Studienteams aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus sind bestimmte Laborergebnisse, die die Verblindung der Studie aufheben könnten und für das Patientenmanagement nicht erforderlich sind, verblindet. Die Verblindung der Behandlungszuweisung ist entscheidend für die Integrität der Studie. Im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft bei einer einzelnen Patientin, bei der die Kenntnis des Studienmedikaments kritisch für die Behandlung ist, sollte die Verblindung für diese Patientin während der Studie aufgehoben werden (32).

Die Entblindung für diese Studie erfolgt über das Interactive Voice and Web Response System (IXRS). Informationen zur Entblindung im Notfall werden im IXRS-Handbuch bereitgestellt (32).

Patienten, die sich für die Teilnahme an der Studie qualifiziert haben, wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhalten 100 mg Resmetirom, 80 mg Resmetirom oder ein entsprechendes Placebo, das einmal täglich morgens oral und bis zu 54 Monate lang, verabreicht wird (32, 107). Zusätzlich erhielten alle Patienten eine optimierte Standardtherapie der Komorbiditäten, die im Abschnitt zu den Begleittherapien näher beschrieben wird. Die Randomisierung wurde anhand des T2D-Status (ja/nein) und dem Fibrosestadium (F1B, F2, F3) zu Baseline stratifiziert. Bei allen Patienten werden zu Beginn der Studie sowie 52 Wochen und 54 Monate nach Beginn der Behandlung Leberbiopsien durchgeführt. Während der gesamten Studie werden alle Patienten im Hinblick auf den zusammengesetzten klinischen Endpunkt überwacht, und vermutete leberbezogene Ereignisse werden von einem verblindeten Komitee für die Beurteilung der Endpunkte (endpoints adjudication committee; EAC) überprüft. Ein separates, verblindetes EAC überwacht und beurteilt das Auftreten von MACE. Die ersten 1100 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden im ersten Jahr der Behandlung häufiger auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht. Nachfolgende Patienten werden im ersten Jahr weniger häufig untersucht. Alle Patienten werden von Monat 15 bis Monat 54 nach dem gleichen Schema untersucht (32, 36, 107).

Studienpopulation der MAESTRO-NASH*Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation*

Für die MAESTRO-NASH-Studie wurden 1050 Patienten randomisiert. Von diesen haben 352 Patienten 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie, 349 Patienten 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie und 349 Patienten Placebo + optimierte Standardtherapie erhalten (29). Insgesamt wurden 966 Patienten in die Woche 52 mITT-Population eingeschlossen (322 Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 323 Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 321 Patienten im Kontrollarm). Davon haben 40 Patienten (12,4 %) aus dem Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 58 Patienten (18,0 %) aus dem Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 34 Patienten (10,6 %) aus den Kontrollarm die Studie vor Woche 52 beendet (29). Die Patientendisposition der gesamten Studienpopulation wird im Anhang 4-E (Tabelle 4-154, Abbildung 4-45) dargestellt.

Insgesamt waren die demografischen Merkmale der Patienten in den Behandlungsgruppen Resmetirom 80 mg + optimierte Standardtherapie, Resmetirom 100 mg + optimierte Standardtherapie und Placebo + optimierte Standardtherapie gleichmäßig verteilt. Das durchschnittliche Alter der Patienten zu Baseline lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 55,9 Jahren (SD = 11,5), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 57,0 Jahren (SD = 10,8) und im Kontrollarm bei 57,1 Jahren (SD = 10,5). Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom waren 43,5 % der Studienteilnehmer männlich und 56,5 % weiblich, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom waren 43,7 % männlich und 56,3 % weiblich und im Kontrollarm waren 44,5 % männlich und 55,5 % weiblich. Der Großteil der Studienteilnehmer war kaukasisch (90,4 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 90,1 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 87,56 % im Kontrollarm). Die in MAESTRO-NASH untersuchte Patientengruppe wies generell langjährige metabolische Erkrankungen auf, was sich in den hohen Prozentsätzen metabolischer Begleiterkrankungen zeigte, die mit MASH mit moderater bis fortgeschrittener Fibrose einhergehen. Das durchschnittliche Gewicht lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 100,1 kg (SD = 22,2), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 101,9 kg (SD = 22,9) und im Kontrollarm bei 100,2 kg (SD = 23,1). Der BMI lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 35,5 kg/m² (SD = 6,4), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 36,2 kg/m² (SD = 7,4) und im Kontrollarm bei 35,3 kg/m² (SD = 6,5). Einen BMI von mindestens 30 kg/m² hatten 81,4 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 80,5 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 79,7 % im Kontrollarm. Ein T2D lag bei 69,6 % der Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vor, bei 65,9 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei 65,4 % im Kontrollarm. Die mediane Dauer der T2D-Diagnose lag bei 6,2 Jahren in allen Behandlungsarmen. Patienten, die bisher nicht an T2D erkrankt waren, wiesen Anzeichen einer signifikanten Insulinresistenz mit einer mittleren Homeostasis Model Assessment Insulinresistenz (HOMA-IR) von 9,4±8,4 auf. Ein Anteil von 75,5 % der Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, von 78,6 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und von 80,1 % im Kontrollarm hatten eine Hypertonie.

Eine Dyslipidämie lag bei 71,1 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, bei 73,1 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei 69,8 % im Kontrollarm vor.

Der 10-Jahre-Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)-Score lag zu Baseline bei $14,7 \pm 12,0$ im 80 mg Resmetirom Behandlungsarm, bei $14,5 \pm 12,1$ im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei $15,4 \pm 11,6$ im Kontrollarm. Risikoscores zwischen 7,5 % und 19 % gelten als intermediäres Risiko (29).

Patienten mit T2D haben ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, was durch einen ASCVD-Risikowert für alle Patienten mit T2D von $17,5 \pm 12,7$ gegenüber einem Wert von $9,5 \pm 7,4$ bei Personen ohne T2D bestätigt wird. Patienten mit Diabetes wird eine Statintherapie empfohlen, und 58,1 % nahmen an der MAESTRO-NASH-Studie teil, wobei 70,3 % der Typ-2-Diabetes-Patienten, die eine Insulintherapie erhielten, ein Statin einnahmen (108).

Die Behandlung von T2D erfordert häufig mehrere Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, um die vom Patienten und vom behandelnden Arzt festgelegten HbA1c-Zielwerte zu erreichen. In der MAESTRO-NASH-Studie wurden Antidiabetika mit mehreren Wirkmechanismen eingesetzt. 75 % der Patienten mit T2D erhielten zu Beginn der Studie Metformin, 21 % erhielten einen GLP-1-RA, 20 % erhielten einen Sodium glucose linked transporter 2 (SGLT2)-Hemmer und 6 % erhielten sowohl einen GLP-1-RA als auch einen SGLT2-Hemmer. Ein Anteil von 18 % der Patienten mit T2D erhielten eine Insulintherapie, von denen 32,1 % bzw. 29,2 % zusätzlich eine Therapie mit einem GLP-1-RA bzw. einem SGLT2-Hemmer erhielten (13,6 % erhielten beides) (108).

Die in die klinische Studie MAESTRO-NASH randomisierte Patientenkohorte litt zusätzlich zu einer durch Biopsie bestätigten MASH mit mittelschwerer bis fortgeschrittener Fibrose unter einer erheblichen Belastung durch komorbide Stoffwechselerkrankungen. Daher erhielten die Patienten zahlreiche Begleitmedikamente zur Stabilisierung oder Verbesserung ihrer Blutzuckerwerte, ihres Blutdrucks und ihrer Blutfettwerte.

Patientencharakteristika der zugeschnittenen Label-Population

In der zugeschnittenen Population waren 621 Patienten randomisiert. Von diesen haben 167 Patienten 80 mg Resmetirom, 151 Patienten 100 mg Resmetirom und 303 Patienten Placebo erhalten (5).

Insgesamt waren die demografischen Merkmale der Patienten in den Behandlungsgruppen Resmetirom 80 mg, Resmetirom 100 mg und Placebo ähnlich verteilt (Tabelle 4-18). Das durchschnittliche Alter der Patienten zu Baseline lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 57,5 Jahren (SD = 10,9), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 54,5 Jahren (SD = 10,8) und im Kontrollarm bei 57,2 Jahren (SD = 10,4) (5).

Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom waren 25,7 % der Studienteilnehmer männlich und 74,3 % weiblich, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom waren 57,0 % männlich und 43,0 % weiblich und im Kontrollarm waren 43,6 % männlich und 56,4 % weiblich. Der Großteil der Studienteilnehmer war kaukasisch (88,6 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 94,7 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 87,5 % im Kontrollarm). Das durchschnittliche Gewicht lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 83,68 kg (SD = 10,338), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 120,14 kg (SD = 16,668) und im Kontrollarm bei 99,45 kg (SD = 22,755). Der BMI lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 31,89 kg/m² (SD = 4,204), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 40,99 kg/m² (SD = 6,674) und im Kontrollarm bei 35,22 kg/m² (SD = 6,430). Ein BMI von mindestens 30 kg/m² hatten 67,7 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 100 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 80 % im Kontrollarm. Unterschiede im Gewicht und BMI zwischen den Resmetirom-Armen sind im Zuschnitt nach Gewicht, der für die Label-Population erfolgte begründet. Ein T2D lag bei 70,7 % der Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vor, bei 66,2 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei 66,3 % im Kontrollarm. 73,1 % der Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 81,5 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 80,2 % im Kontrollarm hatten eine Hypertonie. Eine Dyslipidämie lag bei 71,9 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vor, bei 78,1 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei 70,0 % im Kontrollarm vor (5).

Im Rahmen des zugrunde liegenden Dossiers werden die Ergebnisse für den ersten Datenschnitt nach 52 Behandlungswochen dargestellt. Ergebnisse zur Wirksamkeits-Analyse basieren auf der zugeschnittenen Label-Population. Die Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch sind in Tabelle 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-21: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch der Label-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Nicht behandelte Patienten (n (%))	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben (n (%))	167 (100,0)	151 (100,0)	303 (100,0)
Randomisiert nach folgenden Stratifikationsfaktoren (n (%)) ^a			
T2D-Status			
Ja	113 (67,7)	97 (64,2)	199 (65,7)
Nein	54 (32,3)	54 (35,8)	104 (34,3)
Fibrose- Stadium			

Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)
1A	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (0,7)
1B	8 (4,8)	7 (4,6)	22 (7,3)
1C	5 (3,0)	6 (4,0)	3 (1,0)
2	55 (32,9)	52 (34,4)	95 (31,4)
3	99 (59,3)	85 (56,3)	181 (59,7)
Patienten ohne Leberbiopsie in Woche 52 (n (%))	25 (15,0)	32 (21,2)	39 (12,9)
Patienten mit einer Leberbiopsie in Woche 52 (n (%))	142 (85,0)	119 (78,8)	264 (87,1)
Patienten, die das Studienmedikament vor Woche 52 abgesetzt haben (n (%))	23 (13,8)	30 (19,9)	38 (12,5)
Grund für das Absetzen des Studienmedikaments (n (%))			
UE	6 (3,6)	14 (9,3)	12 (4,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)
Abbruch durch den Patienten (außer UE)	9 (5,4)	12 (7,9)	16 (5,3)
Ermessen des Prüfarztes (außer UE)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)
Lost to Follow-up	7 (4,2)	3 (2,0)	6 (2,0)
Andere	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)
Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen haben (n (%))	17 (10,2)	27 (17,9)	35 (11,6)
Grund für den Abbruch der Studie			
UE	1 (0,6)	10 (6,6)	8 (2,6)
Protokollabweichung	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Abbruch durch den Patienten (außer UE)	8 (4,8)	12 (7,9)	18 (5,9)
Ermessen des Prüfarztes (außer UE)	0	0	1 (0,3)
Lost to Follow-up	7 (4,2)	3 (2,0)	6 (2,0)
Andere	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,3)
a: Das Fibrosestadium bei Randomisierung wurde nur von Pathologe A festgestellt. Dieses Stadium wurde für den Einschluss in die Klinische Studie herangezogen. Hinweis: Für die Analyse in Woche 52 werden nur die Abbrüche vor Woche 52 zusammengefasst.			

Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)	100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)			

Intervention

Während der Behandlungsphase wurde Resmetirom (in einer Dosis von 80 mg oder 100 mg) oder ein entsprechendes Placebo täglich morgens oral verabreicht (siehe Tabelle 4-17) (29, 32).

Die Patienten nehmen eine Reihe von drei Tabletten einmal täglich am Morgen über einen Zeitraum von bis zu 54 Monaten ein. Es wird eine ausreichende Menge an Kits an die Patienten ausgegeben, um eine kontinuierliche Einnahme bis zur nächsten geplanten Visite zu gewährleisten (plus eine Reserve für unvorhergesehene Umstände, die zu einer Verzögerung der geplanten Visite führen könnten) (32).

Die Resmetirom-Tabletten und die entsprechenden Placebo-Tabletten waren in identischen Blisterpackungen verpackt, um die Unversehrtheit jeder einzelnen Dosis zu gewährleisten und die Compliance zu verbessern. Jeder Patient erhielt das Medikament in vier Blisterpackungen, die für einen Monat ausreichten. Jede Blisterpackung enthielt acht Reihen mit je drei Tabletten (insgesamt 24 Tabletten, für 8 Tage). Jede Reihe von drei Tabletten enthielt eine 60 mg-, eine 80 mg- und eine 100 mg-Tablette, die für die im Kontrollarm behandelten Patienten alle Placebos waren, während es für die mit Resmetirom behandelten Patienten zwei Placebos und eine aktive Dosis waren (32).

Bei Patienten, die dem 100 mg- oder 80 mg-Arm zugewiesen waren, wurde die Dosis in Woche 12 um 20 mg auf 80 bzw. 60 mg reduziert, wenn der FT4-Wert um $\geq 30\%$ gegenüber dem Baselinewert auf $< 0,7$ ng/dl gesunken war. Dies musste bei zwei aufeinanderfolgenden, regelmäßig angesetzten Visiten im Abstand von 4 Wochen beobachtet werden, insbesondere in den Wochen 4 und 8. Bei Patienten, die dem 100 mg-Arm von MGL-3196 zugewiesen waren und deren Dosis in Woche 12 auf 80 mg reduziert wurde, konnte die Dosis in Woche 24 weiter auf 60 mg reduziert werden, wenn FT4 in den Wochen 16 und 20 weiterhin um $\geq 30\%$ gegenüber dem Baselinewert und $< 0,7$ ng/dl abnahm. Nach Woche 24 wurde keine Dosisreduzierung mehr vorgenommen und die Dosis des Patienten wurde nicht auf < 60 mg reduziert (32).

Vergleichstherapie

In der Studie MAESTRO-NASH wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom gegenüber Placebo untersucht. Die Placebo-Tabletten wurden wie oben beschrieben verabreicht, verpackt und an die Patienten ausgegeben.

Begleittherapien

In der Studie MAESTRO-NASH galt jedes verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Präparat, einschließlich Vitaminen, rezeptfreien Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln, als Begleittherapie. Die Verabreichung von Begleitmedikamenten sollte im Ermessen des behandelnden Arztes liegen. Relevante Informationen (einschließlich etwaiger Dosisänderungen) über alle während der Studie verabreichten Begleitmedikamente sollten in den Studienunterlagen und Fallberichtsformularen festgehalten werden. Beim Vorliegen von Sicherheitsbedenken oder Änderungen in der Notwendigkeit der Begleitmedikation im Studienverlauf, kann die Dosis angepasst werden. Eine stabile Dosierung vor allem bis Woche 52 sollte jedoch angestrebt werden. Jede Begleitmedikation, die 30 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Studie sowie bis 30 Tage nach der letzten Dosis aller Studienmedikamente eingenommen wurde, muss im eCRF erfasst werden. Vor jeder Änderung einer in den Zulassungskriterien (siehe Studienprotokoll Abschnitte 5.3 und 5.4 (32)) aufgeführten Begleitmedikation (z. B. Vitamin E, Diabetes- und Lipidpräparate usw.) sollte der medizinische Monitor der Prüfstelle konsultiert werden.

Die Versorgung und das Wohl der Patienten standen immer an erster Stelle. Je nach den besonderen Umständen des Studienteilnehmers konnte dies die Verwendung eines verbotenen Medikaments erfordern. In diesen Fällen sollte der Sponsor konsultiert werden, damit eine fundierte Entscheidung darüber getroffen werden konnte, ob die Verwendung eines verbotenen Medikaments genehmigt werden konnte (32).

Zu den verbotenen Medikamenten gehörten [Siehe auch Studienprotokoll, Anhang 5, für eine detaillierte Auflistung der Medikamentenbeschränkungen] (32):

- Obeticholsäure, Ursodeoxycholsäure (Ursodiol[®] und Urso[®]) oder MASH-Therapeutika mit Ausnahme der in den Ausschlusskriterien Nr. 8 und Nr. 29 genannten Medikamente innerhalb von 24 Wochen vor der Screening-Biopsie.
- Wichtige Inhibitoren organischer anionentransportierender Polypeptid-Transporter wie Gemfibrozil, Cyclosporin A oder Proteaseinhibitoren.
- Inhibitoren des organischen Anionentransporters 3, wie z. B. Probenecid.
- Potente Inhibitoren von BCRP wie Sulfasalazin oder Eltrombopag.
- UDP-glucuronosyltransferase (UGT)4- und UGT9-Substrate, z. B. das Antiepileptikum Lamotrigin (UGT1A4-Substrat), und ältere Psychopharmaka (z. B. Imipramin), die nicht häufig verwendet werden, sind ausgeschlossen. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) sind nicht ausgeschlossen. Bei Propofol (UGT1A9-Substrat) ist Vorsicht geboten. Der Anästhesist sollte eine anfängliche Dosisreduzierung von Propofol in Betracht ziehen, ein Verbot von Propofol ist jedoch nicht erforderlich, da die Patienten während der Anwendung von Propofol kontinuierlich vom Anästhesisten überwacht werden.

- Verwendung von Medikamenten, die in der Vergangenheit mit MASLD in Verbindung gebracht wurden (Amiodaron, Methotrexat, systemische Glukokortikoide, Tamoxifen, Östrogene in höheren Dosen als zum Hormonersatz oder zur Empfängnisverhütung, anabole Steroide in höheren Dosen als zum Ersatz, Valproinsäure und andere bekannte Hepatotoxine).
- Arzneimittel mit bekannter Lebertoxizität, wie z. B. Mercaptopurin.
- Wichtige Substrate von Cytochrom P450 (CYP) 2C8 sind entweder eingeschränkt (die zulässige Höchstdosis von Pioglitazon beträgt 15 mg pro Tag) oder verboten (z. B. Repaglinid). Starke Inhibitoren von CYP2C8 wie Gemfibrozil und Trimethoprim sind verboten. Ein Induktor von CYP2C8, Rifampicin, war verboten.
- Chronische Einnahme von oralen Kortikosteroiden, sofern sie nicht 12 Wochen vor dem Screening abgesetzt wurde. Die Zugabe von oralen Kortikosteroiden während der Studie ist nicht gestattet, mit Ausnahme einer kurzfristigen, niedrig dosierten Behandlung von weniger als einer Woche mit anschließender Ausschleichphase. Dieser Ausschluss galt nicht für topische Kortikosteroide oder Kortikosteroidinjektionen in Muskeln oder Gelenken. Inhalative und intranasale Kortikosteroide waren ebenfalls erlaubt.

Einige MASH-Patienten, insbesondere mit fortgeschrittener Fibrose (F3), können eine leichte metabolische oder hepatische Beeinträchtigung aufweisen. Daher wurde den Prüfarzten empfohlen, alle Begleitmedikamente proaktiv auf ihre Verwendung bei Patienten mit potenziellen Leberfunktionsstörungen zu überprüfen/zu bewerten, auch während der anfänglichen Screening-Phase und bei Bedarf während der Studie, um festzustellen, ob eine Dosisanpassung oder das Absetzen eines Begleitmedikaments erforderlich war. Medikamente, die häufig von MASH-Patienten eingenommen werden, wie z. B. Atorvastatin, Doxepin und verschiedene andere Medikamente, können bei Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung nach unten erfordern, und andere, wie z. B. Fenofibrat, können bei fortgeschrittener Lebererkrankung kontraindiziert sein. Mehrere Antibiotika können bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung ebenfalls eine Dosisanpassung erfordern (32).

Alle Medikamente, die nicht ausdrücklich verboten waren, waren nach dem Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Alle gleichzeitig eingenommenen Medikamente mussten im entsprechenden eCRF eingetragen werden (32).

In allen Studienarmen der Studie erhielten die Patienten eine optimierte Standardtherapie der individuellen Komorbiditäten als Hintergrundtherapie zu Resmetirom oder zu Placebo. Die Behandlung erfolgte durch den behandelnden Arzt nach den zur Zeit der Studiendurchführung jeweils geltenden Leitlinien zur Behandlung der Komorbiditäten bei MASH Patienten. Ärzte wurden explizit angehalten, die Begleitmedikation zu ändern, falls eine Gefährdung der Sicherheit für den Patienten bestand, oder abzusetzen, falls sie als nicht mehr erforderlich erachtet wurde.

Während der ersten 52 Wochen der Studie wurde alle 4 Wochen eine Lebensstilberatung durchgeführt, die Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung umfasste. Die Beratung zielte auf die Veränderung der Lebensgewohnheiten ab, da das Fortschreiten der MASH-Erkrankung durch eine gesündere Ernährungsweise sowie durch regelmäßige, (moderate) sportliche Betätigung beeinflusst werden kann. Der Prüfarzt und das Forschungspersonal sollten den Patienten bei jeder Visite auf die Änderungen der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten hinweisen, die er vornehmen sollte. Wenn möglich, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um sicherzustellen, dass der Beratungsansatz mit jedem Patienten von Visite zu Visite gleich bleibt, und extreme Änderungen in der Ernährung oder Bewegung sollten vermieden werden, sobald der Patient sie als Teil seines täglichen Lebensstils befolgt. Dies entspricht den Empfehlungen der Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) und European Association for the Study of Obesity (EASO) der EASL Behandlung für adipöse MASH Patienten.

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation betrug die prozentuale Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Baselinewert nach 52-wöchiger Behandlung $-1,2 \% \pm 0,37 \%$ im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, $-1,8 \% \pm 0,38 \%$ in der 100 mg Resmetirom Behandlungsarm und $-0,87 \% \pm 0,36 \%$ im Kontrollarm (109). Diese Daten deuten darauf hin, dass die monatliche Lebensstilberatung wirksam dazu beitrug, das Körpergewicht stabil zu halten und eine geringe Reduktion gegenüber dem Ausgangswert zu erzielen. Während das Gewicht über den Behandlungszeitraum hinweg im Allgemeinen stabil blieb, gab es in jedem Behandlungsarm Patienten, die eine Gewichtsabnahme mehr als 5 % erreichten. Der Prozentsatz der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 5 % im Kontrollarm, und den Behandlungsarmen mit 80 mg bzw. 100 mg Resmetirom betrug 12,7 % (35 von 276), 17,1 % (44 von 258) bzw. 21,4 % (53 von 248) in der gesamten Studienpopulation. Der mediane Gewichtsverlust betrug 7 % in den Gruppen mit einem Gewichtsverlust von $\geq 5 \%$ (data on file).

Während der ersten 52-Wochen der MAESTRO-NASH-Studie waren die neueren Medikamente zur Gewichtsreduktion kaum oder gar nicht verfügbar, und die Kostenübernahme durch die Krankenkassen war minimal. Im Anschluss an die 52-wöchige Biopsie-Phase der Studie hatten die Patienten in allen Gruppen Anspruch auf Medikamente zur Gewichtsreduktion.

Patienten mit T2D mussten vor Studieneinschluss einen HbA1c Wert unter 9 % aufweisen. Bei Patienten, die den in den damaligen Leitlinien empfohlenen Wert von 8 % überschritten und unter einem Wert von $\leq 10 \%$ lagen, mussten zudem dokumentierte Bemühungen nachweisen, den HbA1c Wert auf $\leq 8 \%$ zu senken. Lag diese Dokumentation nicht vor, konnten Patienten mit einem HbA1c zwischen $> 8 \%$ und $\leq 9 \%$ eine neue Therapie oder höhere Dosierung existierender Diabetesmedikamente beginnen und das Screening fortsetzen. Lag der HbA1c Wert über 9 % und wurde eine neue Diabetestherapie initiiert konnte der HbA1c Wert erneut nach vier Wochen getestet werden. Dosierungen anderer T2D-Medikamente konnten bis zu 30 Tage vor Randomisierung angepasst werden, um einen optimalen HbA1c Wert zu erzielen.

Für GLP-1 Agonisten galt eine längere Phase von 24 Wochen, in der die Dosis stabil gewesen sein musste. Diese Anforderungen stellten sicher, dass diabetische Patienten optimal eingestellt waren, um die Erkrankung bestmöglich zu kontrollieren.

Bei 67 % der Patienten in der MAESTRO-NASH Gesamtpopulation wurde T2D mit einem mittleren HbA1c-Wert von 7,0 % zu Studienbeginn diagnostiziert. Mehr als 75 % aller T2D-Patienten erhielten Metformin. Zu Beginn der Studie litten alle Patienten, die GLP-1-Agonisten erhielten, an T2D. In allen Behandlungsgruppen wurden stabile Dosen von GLP-1-RA verwendet (80 mg Resmetirom, n = 54; 100 mg Resmetirom, n = 41; Placebo, n = 42). Die am häufigsten verwendeten GLP-1-RA waren verschiedene Dosierungen von Liraglutid (~15 %), 0,5 bis 1 mg Semaglutid (~25 %) und 0,75 bis 1,5 mg Dulaglutid (~33 %). Eine weitere T2D-Therapie, die mit Gewichtsverlust in Verbindung gebracht wurde, umfasste Patienten, die SGLT2-Hemmer erhielten (80 mg Resmetirom, n = 55; 100 mg Resmetirom, n = 39; Placebo, n = 36) und zu Studienbeginn eine stabile Behandlung erhielten. In der randomisierten Population erhielten 39 Patienten sowohl einen GLP-1-RA als auch einen SGLT2-Hemmer. Etwa 18 % der Patienten mit T2DM erhielten Insulin. Nur sehr wenige erhielten Pioglitazon (109). Diese Daten zu den Baselinecharakteristika unterstreichen die Fähigkeit der Prüfarzte, die Blutzuckerkontrolle mithilfe von Begleitmedikamenten mit vielen verschiedenen Wirkmechanismen zu regulieren.

Die Patienten durften bei medizinischer Indikation mit GLP-1-RA (z. B. Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid und Semaglutid) behandelt werden. Die Einleitung einer Behandlung mit GLP-1-Agonisten innerhalb eines Zeitraums von 24 Wochen oder weniger oder während des Screenings und der Durchführung des 52-wöchigen Behandlungsteils der Studie war nicht zulässig, um eine mögliche Verfälschung des histologischen Endpunkts durch einen schnellen medikamentenbedingten Gewichtsverlust zu vermeiden. Darüber hinaus bestand die Sorge, dass die lange Titrationsphase dieser Wirkstoffe in Verbindung mit den erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu einem Abbruch der Studie durch die Teilnehmer führen könnte. Weitere Überlegungen betreffen die Tatsache, dass diese Wirkstoffe in den USA erst im Juni 2021 verfügbar waren, also etwa zu dem Zeitpunkt, als der letzte Patient in den 52-wöchigen Teil der Studie aufgenommen wurde (die Zulassung in der Europäischen Union (EU) erfolgte erst im Januar 2022). Wie oben erwähnt, könnte die Aufrechterhaltung der Blutzuckerkontrolle durch zahlreiche andere Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen erreicht werden. Schließlich war jeder Patient, der in den 54-Monate-Teil der MAESTRO-NASH-Studie aufgenommen wurde, berechtigt, eine Behandlung mit den GLP-1- und GLP-1/GIP-dualen Agonisten zu beginnen.

Die Einnahme von Statinen zur Behandlung von Dyslipidämie war während der Studie grundsätzlich gestattet. Aufgrund des Wirkmechanismus von Resmetirom gab es jedoch Einschränkungen in der Dosierung. Diese durfte beispielsweise für Rosuvastatin 20 mg/Tag, für Atorvastatin 40 mg/Tag, für Pravastatin 40 mg/Tag, für Simvastatin 20 mg/Tag für Pitavastatin 2 mg/Tag und für Lovastatin 40 mg/Tag nicht überschreiten. Höhere Dosierungen führten zum Studienausschluss. Andere Dyslipidämitherapien waren, sofern sie nicht explizit verboten waren, gestattet. Auch für die Behandlung der Dyslipidämie galt, dass die Dosierung der jeweiligen Medikamente über einen längeren Zeitraum stabil gewesen sein musste (siehe hierzu auch die ausführliche Auflistung der Ausschlusskriterien in Anhang 4-E, Tabelle 4-154).

Ein unkontrollierter Bluthochdruck (behandelt oder unbehandelt) mit einem systolischen Wert von über 170 mmHg oder diastolischen Wert über 100 mmHg führten ebenfalls zu Studienausschluss. Blutdrucksenkende Medikamente waren während der Studie gestattet.

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Resmetirom liegen eine oder mehrere, häufig alle drei, dieser Komorbiditäten vor. Aufgrund des Zusammenspiels von Übergewicht, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen und der Funktionsbeeinträchtigung der Leber durch die MASH und Fibrose, ist die Behandlung und Kontrolle der Komorbiditäten komplex, stellt jedoch bisher die beste Option zur Therapie der MASH dar (siehe hierzu auch den Abschnitt 3.2.2 zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung in Modul 3).

Analyse

In Woche 52 wurde eine Primäranalyse zur Bewertung der NASH-(Auflösung der NASH in Verbindung mit einer Verringerung der NAS um mindestens 2 Punkte und ohne Verschlechterung der Fibrose) durchgeführt, sobald alle Patienten in der Population in Woche 52 diesen Endpunkt erreicht hatten (oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten). Die abschließende Analyse für den zusammengesetzten klinischen Endpunkt wird durchgeführt, nachdem alle Patienten ihre geplante Biopsie nach 54 Monaten abgeschlossen haben (oder vorzeitig abgebrochen haben). Alle Daten für alle F2- und F3-Patienten werden in die abschließende Primäranalyse zur Wirksamkeit einbezogen. Die Daten der Hochrisikopatienten F1A/F1C und F1B (ITT-Population) werden für alle Endpunkte als explorative Analysen statistisch ausgewertet. Die dargestellten Ergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens basieren auf der Primäranalyse nach Woche 52, da die Studie noch laufend ist und die Patienten demzufolge noch nicht den finalen Endpunkt nach 54 Monaten erreicht haben (32, 36).

Es wird eine Zwischenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines beurteilten zusammengesetzten klinischen Ergebnisses“ durchgeführt, wenn 110 zusammengesetzte klinische Ereignisse aufgetreten sind. Alle Zwischenanalysen werden von einem unverblindeten Team durchgeführt, das nicht anderweitig an der Leitung der Studie beteiligt ist und vom DMC beaufsichtigt wird (32, 36).

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen auf Basis der Label-Population basieren auf dem Datenschnitt vom 13. Januar 2023, der für die FDA 120 Tage nach dem im CSR präsentierten Datenschnitt (31. Juli 2022) durchgeführt wurde. Für Endpunkte basierend auf der Woche 52-mITT Population oder der Woche 52 Leberbiopsie-mITT Population ist per Definition der Analysepopulationen weiterhin der 31. Juli 2022 der Zeitpunkt für Auswertungen zu Woche 52. Die Sicherheitsendpunkte, basierend auf der Safety Population, bilden hingegen den verlängerten Beobachtungszeitraum bis 13. Januar 2023 ab.

Einfluss der COVID-19 Pandemie

Die Studie wurde zwischen Dezember 2019 und Dezember 2021 während des Höhepunkts der COVID-19-Pandemie durchgeführt. Am 27. März 2020 wurden Studienzentren über die folgenden Themen informiert:

- Dokumentation von Protokollabweichungen mit Zuordnung zu COVID-19, sofern zutreffend
- Flexibilität bei Zeitfenstern für Screening und Studieneinschluss, Studienvisiten und Studienprozeduren und Entnahme von Laborproben bei Studienvisiten in Situationen in denen der Patientenzugang aufgrund von COVID-19 unsicher oder eingeschränkt war, inklusive der Möglichkeit für Telefonvisiten
- Lieferung der Prüfmedikamente an Patienten, die nicht zur Studienvisite an ein Prüfzentrum reisen konnten
- Leitlinien zur Überwachung der Prüfungsorte mit Schwerpunkt auf einem Plan für die Fernüberwachung
- Änderungen bei der Einverständniserklärung, um einen flexibleren Ansatz zu implementieren.

COVID-19 wirkte sich auf zahlreiche Aspekte der Studie aus, darunter die Verpackung der klinischen Lieferungen und damit die Versorgung mit Prüfpräparaten sowie die Teilnahme der Patienten, einschließlich versäumter Besuche, vorzeitiger Beendigung und einiger Fälle, in denen die Bewertungen online statt persönlich durchgeführt wurden.

Übertragbarkeit der MAESTRO-NASH auf den deutschen Versorgungskontext

Die MAESTRO-NASH-Studie wurde in insgesamt 245 Studienzentren durchgeführt. Davon befanden sich 111 Zentren in Europa, 77 Zentren in den Vereinigten Staaten, 14 Zentren in Australien, 9 Zentren in Kanada, 11 Zentren in Israel und ein Zentrum in Puerto Rico. 13 Zentren waren in Deutschland. Die Patienten der Label-Population der MAESTRO-NASH Studie waren zu > 87 % kaukasisch.

Die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten, welche die Patienten in der MAESTRO-NASH-Studie in beiden Behandlungsarmen zusätzlich zu Resmetirom oder Placebo erhalten haben, entsprechen dem Therapiestandard für Patienten mit MASH in Deutschland (4, 10). Die Baselinecharakteristika der Label-Population bezüglich der Komorbiditäten entsprechen der Verteilung in der Versorgungsrealität für Patienten mit MASH.

In der Label-Population Studie MAESTRO-NASH lagen die mittleren HbA1c-Werte bei $6,57 \pm 1,1$ % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, bei $6,73 \pm 1,2$ % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei $6,48 \pm 1,0$ % im Kontrollarm, blieben über alle Arme hinweg während der gesamten 52 Wochen stabil und lagen innerhalb der in Deutschland geltenden Leitlinien. Die Tatsache, dass während des 52-wöchigen Biopsie-Teils der Studie keine neuen GLP-1-RA verabreicht werden konnten, beeinträchtigte die Patienten nicht, gute HbA1c-Werte zu erzielen. Bei den Patienten, die Insulin erhielten und deren HbA1c-Ausgangswerte höher waren als die der gesamten T2D-Kohorte, konnte in Absprache mit dem medizinischen Monitor eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Es ist zu beachten, dass Studien mit blutzuckersenkenden Wirkstoffen keinen Nutzen bei MASH gezeigt haben. Phase II Studien mit Metformin, DPPIV-Hemmern und SGLT2-Hemmern konnten keine Verbesserungen hinsichtlich der MASH-Resolution oder der Verringerung der Fibrose nachweisen (110-112).

Der systolische Blutdruck lag in allen Studienarmen bei etwa 130 mmHg und veränderte sich in keinem der Studienarme wesentlich, abgesehen von geringfügigen Senkungen in den Behandlungsarmen im Vergleich zum Ausgangswert. Der Blutdruck im Kontrollarm blieb im Wesentlichen unverändert gegenüber dem Ausgangswert. Das gleiche Muster galt auch für den diastolischen Blutdruck (bezogen auf die Gesamtpopulation, data on file). Die Verwendung von Blutdruckmedikamenten war während des 52-wöchigen Biopsie-Teils der Studie erlaubt.

Die mittleren LDL-C-Ausgangswerte in der Label-Population lagen bei $106,7 \pm 37,5$ mg/dl im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, bei $103,8 \pm 35,9$ mg/dl im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom, und bei $107,6 \pm 41,5$ mg/dl im Kontrollarm. Nach 52 Wochen war im Kontrollarm eine Senkung des LDL-C um 0,4 % zu beobachten. In den Resmetirom Behandlungsarmen wurden deutlich größere Senkungen des LDL-C-Spiegels beobachtet. Studien mit Statin-Medikamenten zur Behandlung von MASH haben keinen direkten Nutzen gezeigt.

Die Baseline-Charakteristika der MAESTRO-NASH-Studie stimmen in ihrer Größenordnung mit den Angaben aus Quellen überein, die in einer gezielten Literaturrecherche identifiziert wurden, und mit den Angaben aus dem Versorgungsalltag deutscher Patienten aus Untersuchungen des Adelphi Real World MASH Disease Specific Program und des deutschen Registers für steatotische Lebererkrankung (German Steatotic Liver Disease, SLD)-Register (113-115).

Gezielte Literaturrecherche

Um regelhafte Richtwerte von Laborparametern für deutsche MASH-Patienten mit T2D, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen zu identifizieren, wurde eine gezielte Literaturrecherche durchgeführt (114). Hierzu wurden relevante Publikationen in MEDLINE und EMBASE gesucht sowie Abstract-Sammlungen verschiedener Fach-Tagungen der vergangenen zwei Jahre durchsucht. Weiterhin wurden Websuchen nach Deutsche Gesundheitsdaten durchgeführt, um weitere Quellen für Laborwertdaten für die betreffende Population zu ermitteln. Als Population wurden erwachsene Patienten mit MASH oder MASLD in Deutschland (oder in Europa, wenn keine Daten zu Deutschland verfügbar waren) mit T2D, Bluthochdruck und/oder Fettstoffwechselstörung eingeschlossen. Es wurden insgesamt 571 Quellen identifiziert von denen 18 im Volltext gesichtet wurden. Nach der Volltextsichtung wurden insgesamt fünf Studien eingeschlossen und deren Daten extrahiert.

Vier der fünf Studien berichteten Daten zu HbA1c-Werten bei Patienten mit MASLD und/oder MASH. Michel et al. 2024 beschreiben einen medianen HbA1c-Wert von 7,4 % bei Patienten mit T2D und signifikanter Leberfibrose, von denen die Mehrheit eine medikamentöse Behandlung des T2D erhielt (116). Labenz et al. berichteten über T2D Patienten mit und ohne MASLD/MASH (117). Auch hier lag der mittlere HbA1c-Wert bei 7,4 % zu Studienbeginn. Nach dem 10-Jahres Follow-up nach Initiation der blutzuckersenkenden Therapie hatten 46 % der Patienten einen HbA1c innerhalb des Referenzbereichs von 6,5 % bis 7,5 %. Die anderen Studien differenzierten nicht nach T2D unter den Patienten mit MASLD/MASH. Der mediane HbA1c in der Studie von Kostka et al. lag bei 5,4 % in einer Kohorte deutscher Patienten und Mayén et al berichteten, dass 8 % der eingeschlossenen Patienten mit MASLD/MASH einen HbA1c über 6,5 % hatten (118, 119).

Keine der identifizierten Studien war spezifisch für eine Patientenpopulationen mit Bluthochdruck konzipiert. Die zwei Studien, die Daten zum Blutdruck von MASLD-Patienten beschreiben, berichteten von einem medianen Blutdruck von 133 mmHg/81 mmHg und einem Anteil von 65,5 % der Patienten mit Bluthochdruck (119) bzw. einem mittleren Blutdruck von 128,7 mmHg/78,0 mmHg und 57,1 % MASLD-Patienten mit Bluthochdruck (120).

Keine der eingeschlossenen Studien wurde speziell an einer Subpopulation von Patienten mit Dyslipidämie durchgeführt oder die Lipidwerte nach Dyslipidämie-Status stratifiziert. Vier Publikationen berichteten Lipidwerte. Die Studien berichten von teils unterschiedlichen Patientengruppen (MASLD oder T2D mit Leberfibrose). Kostka et al. und Cai et al. beschreiben einen mediane bzw. mittleren LDL-C-Wert bei MASLD Patienten von ca. 140 mg/dl. Werte für MASH Patienten wurden in keiner der Studien berichtet (119, 120).

Adelphi Real World MASH Disease Specific Programme

Daten aus der Versorgungsrealität können einer von Madrigal Pharmaceuticals initiierten, retrospektiven Umfragen unter Ärzten und deren MASH-Patienten aus dem Adelphi Real World MASH Disease Specific Programme entnommen werden. Laut der teilnehmenden Ärzte zeigten Patienten mit MASH mit Fibrosestadium F2 – F3 bei Diagnose durchschnittlich einen systolischen Blutdruck von 141,9 mmHg und einen diastolischen von 85,7 mmHg, mit einem HbA1c-Wert von 6,9 %. Ihre LDL-C-Werte lagen bei 131,1 mg/dl (115).

SLD-Register

In einer prospektiven, nicht-interventionellen Registerstudie des deutschen SLD-Registers wurde die Fibrose mittels LSM durch Vibrations-kontrollierte transiente Elastographie (VCTE) bewertet und in Kategorien eingeteilt, wobei auch eine Subgruppenanalyse einer behandlungsberechtigten MASH-Kohorte (n=360) durchgeführt wurde. In dieser Analyse wurden klinische Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschluss beschrieben. Der HbA1c-Wert lag bei Patienten unter 100 kg Körpergewicht bei $6,9 \pm 0,9$ und für Patienten mit einem Körpergewicht ab 100 kg bei $7,2 \pm 1,3$. LDL-C Werte lagen bei $112,0 \pm 43,5$ mg/dl bzw. $104,7 \pm 36,1$ mg/dl (113).

Die Baseline-Werte der Patienten in der Studie MAESTRO-NASH des HbA1c, des Blutdrucks und des LDL-C liegen somit in der Größenordnung der in der gezielten Literatursuche identifizierten Publikationen der Studien mit Daten der Umfrage und aus dem SLD-Register, die zusammen einen therapeutischen Querschnitt von für Komorbiditäten behandelten MASH- oder MASLD Patienten abbilden.

Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

MGL-3196-05***Studiendesign der MGL-3196-05***

Bei der Studie MGL-3196-05 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase II-Studie bei Patienten mit MASH. Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von einmal täglich, oral verabreichten 80 mg Resmetirom im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen auf die prozentuale Veränderung der Leberfettfraktion durch MRI-PDFF gegenüber Baseline bei Patienten mit durch Biopsie nachgewiesener MASH zu bestimmen (121).

Für die Studie geeignet waren Männer und Frauen ab 18 Jahren mit bioptisch nachgewiesener MASH und Bestätigung einer Leberverfettung von $\geq 10\%$ im MRI-PDFF, mit dokumentierten ALT- und AST-Werten 3 Wochen bis 6 Monate vor Studienbeginn, die mit den Screening-ALT- und AST-Werten übereinstimmten, und mit normaler oder leicht abnormaler Nierenfunktion, definiert durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) von ≥ 60 ml/min/1,73 m². Zur Teilnahme an der Extensionsstudie innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss von Woche 36 der Hauptstudie waren Patienten berechtigt, bei denen eine 36-wöchige MRI-PDFF und eine 36-wöchige Leberbiopsie durchgeführt wurde, die keine neuen Ausschlusskriterien aufwiesen, die eine Teilnahme an einer bis zu 36-wöchigen Weiterbehandlung verhindert hätten, und die das Einschlusskriterium einer signifikanten Erhöhung der Leberenzyme erfüllten (121).

Aufbau der Studie MGL-3196-05

Die Studie MGL-3196-05 bestand aus einer Screening-Phase, einer 36-wöchigen Behandlungsphase (aufgeteilt in 12 Wochen initiale Behandlung gefolgt von 24 Wochen weiterer Behandlung) und zwei Wochen Follow-up. Danach konnten die Patienten bei Erfüllung der Kriterien an einer Extensionsstudie teilnehmen, die weitere 36 Wochen dauerte und nach Abschluss der Hauptstudie entblindet wurde, gefolgt von zwei Wochen Follow-up (37).

Die Extensionsstudie wird im Folgenden nicht weiter beschrieben, da nur die Ergebnisse der doppelblinden Phase herangezogen werden.

Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsgruppen 80 mg Resmetirom oder Placebo anhand eines computergenerierten Randomisierungsplans (Interactive Web Response System, IWRS), der vor Studienbeginn erstellt wurde. Die Patienten, der Sponsor, die Prüfarzte und alle Mitarbeiter des Prüfzentrums, die mit der Ausgabe von Studienmedikamenten, der Durchführung von Studienverfahren, der Beurteilung von Patienten, der Eingabe von Studiendaten und/oder der Auswertung von Studiendaten befasst waren, waren bis zur Sperrung der Datenbank über die Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung wurde sichergestellt, indem Resmetirom und Placebo visuell nicht voneinander unterscheidbar waren. Die Verpackungen von Resmetirom und Placebo waren identisch, mit Ausnahme einer eindeutigen Flaschenidentifikationsnummer auf dem Etikett.

Im Falle eines medizinischen Notfalls, bei dem die Kenntnis der Behandlungszuweisung des Patienten die klinische Versorgung des Patienten beeinflussen würde, sollte der Prüfarzt den medizinischen Monitor kontaktieren, um den Notfall zu beschreiben (37, 38).

Studienpopulation MGL-3196-05

Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation

Für die Studie MGL-3196-05 wurden 125 Patienten randomisiert. Von diesen haben 84 Patienten 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie und 41 Patienten Placebo + optimierte Standardtherapie erhalten. Bei 10 Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (11,9 %) und 7 Patienten im Kontrollarm (17,1 %) kam es zu einem Studienabbruch vor Woche 36 (30). Für die gesamte Studienpopulation wird die Patientendisposition im Anhang 4-E (Tabelle 4-155, Abbildung 4-46) dargestellt.

Die demografischen Merkmale und Krankheitscharakteristika waren im Resmetirom- und im Kontrollarm im Allgemeinen ähnlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 51,8 Jahren (SD = 10,35) im Resmetirom-Arm und bei 47,3 Jahren (SD = 11,71) im Kontrollarm. Im Resmetirom-Arm waren 45,2 % der Patienten männlich und 54,8 % weiblich, im Kontrollarm waren 58,5 % der Patienten männlich und 41,5 % weiblich. Der Großteil der Studienteilnehmer war kaukasisch (95,2 % im Resmetirom-Arm und 90,2 % im Kontrollarm). Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche BMI im Resmetirom-Arm bei 35,80 kg/m² (SD = 6,171) und im Kontrollarm bei 33,57 kg/m² (SD = 5,844). Der Anteil an Patienten mit einem BMI von mindestens 30 kg/m² lag im Resmetirom-Arm bei 82,1 % und bei 73,2 % im Kontrollarm. 42,9 % der Studienteilnehmer im Resmetirom-Arm hatten einen T2D und 31,7 % im Kontrollarm. Der NAS Score beim Screening lag im Resmetirom-Arm im Durchschnitt bei 4,9 (SD = 0,96) und im Kontrollarm bei 4,8 (SD = 1,12) (30).

Patientencharakteristika der Label-Population

Für Studie MGL-3196-05 waren in der zugeschnittenen Population 38 Patienten randomisiert. Diese verteilten sich auf 18 Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und 20 Patienten im Kontrollarm (106).

Auf Grund des Zuschnitts der Label-Population waren die demographischen Merkmale und Krankheitscharakteristika im Resmetirom- und im Kontrollarm nicht vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag bei 54,4 Jahren (SD = 9,660) im Resmetirom-Arm und bei 48,9 Jahren (SD = 11,836) im Kontrollarm. Für den Resmetirom-Arm betrug der Anteil an männlichen bzw. weiblichen Patienten 33,3 % bzw. 66,7 %, im Kontrollarm waren es 60,0 % bzw. 40,0 %. Die Studienteilnehmer waren größtenteils kaukasischer Abstammung (88,9 % im Resmetirom-Arm und 100,0 % im Kontrollarm). Der BMI betrug zu Baseline im Resmetirom-Arm im Durchschnitt 32,9 kg/m² (SD = 4,121) bzw. im Kontrollarm 34,8 kg/m² (SD = 6,612), wobei der Anteil an Patienten mit einem BMI von mindestens 30 kg/m² bei 72,2 % bzw. 80,0 % lag. Der Anteil von Patienten, bei denen ein T2D vorlag, betrug im Resmetirom-Arm 66,7 % und im Kontrollarm 40,0 %. Der durchschnittliche NAS Score lag beim Screening im Resmetirom-Arm bei 5,4 (SD = 1,24) und im Kontrollarm bei 5,3 (SD = 1,17) (106).

Im Rahmen des zugrunde liegenden Dossiers werden die Ergebnisse für den ersten Datenschnitt nach 36 Behandlungswochen dargestellt. Ergebnisse zur Wirksamkeits-Analyse basieren auf der zugeschnittenen Label-Population. Die Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch sind in Tabelle 4-22 dargestellt.

Tabelle 4-22: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch der Label-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 18)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 20)
MGL-3196-05 – Label-Population		
Randomisierte Patienten (n (%))		
Patienten, die die Behandlung mit dem Studienmedikament begonnen haben	18 (100,0)	20 (100,0)
Patienten, die eine PK-Erhebung in Woche 2 hatten	17 (94,4)	20 (100,0)
Patienten, die die 12-wöchige Behandlungsphase abschlossen	17 (94,4)	19 (95,0)
Patienten, die während der 12-wöchigen Behandlungsphase die Studie abbrachen	1 (5,6)	1 (5,0)
Lost to Follow-up	1 (5,6)	0 (0,0)
Abbruch durch den Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)
UE	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermessen des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (5,0)
Patienten, die die 36-wöchige Behandlungsphase abschlossen	15 (83,3)	18 (90,0)
Patienten, die während der 36-wöchigen Behandlungsphase die Studie abbrachen	3 (16,7)	2 (10,0)
Lost to Follow-up	1 (5,6)	1 (5,0)
Abbruch durch den Patienten	2 (11,1)	0 (0,0)
UE	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermessen des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (5,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)		

Intervention

Während der Behandlungsphase wurde Resmetirom (80 mg) oder ein entsprechendes Placebo täglich morgens oral verabreicht (37).

Das Studienmedikament wurde bei jeder Studienvisite verabreicht, jeweils in einer Menge, die ausreichte, um die nächste Studienvisite zu erreichen. Jeder Patient erhielt Flaschen mit dem Studienmedikament, die mit A und B gekennzeichnet waren. Die Patienten nahmen bei jeder Verabreichung eine Kapsel aus Flasche A und eine Kapsel aus Flasche B. Jedes Fläschchen enthielt 32 Kapseln (insgesamt 64 Kapseln), was für 4 Wochen + 4 Tage der Einnahme ausreichte. Anpassungen der Dosierung waren möglich, und das IWRS hat die Zuweisung der Studienmedikation entsprechend angepasst (37). Dosisanpassungen werden detailliert in Anhang 4-E (Tabelle 4-155) beschrieben.

Vergleichstherapie

In der Studie MGL-3196-05 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom gegenüber Placebo untersucht. Die Placebo-Tabletten wurden wie oben beschrieben verabreicht, verpackt und an die Patienten ausgegeben.

Begleittherapien

Zu den in der Studie nicht zugelassen vorherige und begleitende Therapie gehörten (37):

- Trijodthyronin (Liothyronin [Cytomel[®]]);
- Thyroxin (zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgeschlossen) und sehr selten während der Studie verwendet, da eine Thyroxintherapie bei Patienten eingeleitet worden sein kann, die während der Studie eine klinische Schilddrüsenunterfunktion entwickelten, wie in Ausschlusskriterium Nr. 5 (Abschnitt 4.2 des CSP) beschrieben;
- Anmerkung: Patienten, die ≥ 2 Monate vor der Randomisierung Thyroxin abgesetzt hatten, konnten, wie beschrieben, in die Studie aufgenommen worden sein, und während der Studie konnte eine Thyroxintherapie eingeleitet worden sein.
- Obeticholsäure, Ursodeoxycholsäure (Ursodiol[®] und Urso[®]), hochdosiertes Vitamin E (> 400 IE/Tag), außer wie in Ausschlusskriterium Nr. 10 (CSP Abschnitt 9.3.2) erlaubt, oder Pioglitazon innerhalb von 90 Tagen vor der Aufnahme in die Studie oder seit der Screening-Biopsie, je nachdem, welcher Zeitraum länger war;
- Verwendung der folgenden lipidmodifizierenden Therapien: Fibrate mit Ausnahme von Fenofibrat, das mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung und während der Studie nachts eingenommen wurde, Niacin, Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Inhibitoren, Gallensäure-Sequestrierungsmittel und Statine, außer wie in den Ausschlusskriterien Nr. 9 (CSP Abschnitt 9.3.2) erlaubt;
- Starke Inhibitoren organischer anionentransportierender Polypeptid-Transporter wie Gemfibrozil, Cyclosporin A oder Proteaseinhibitoren;

- Verwendung von Arzneimitteln, die in der Vergangenheit mit MASLD in Verbindung gebracht wurden (Amiodaron, Methotrexat, systemische Glukokortikoide, Tetrazykline, Tamoxifen, Östrogene in höheren Dosen als bei der Hormonsubstitution, anabole Steroide, Valproinsäure und andere bekannte Hepatotoxine);
- Medikamente mit bekannter Lebertoxizität;
- Repaglinid oder ein Glitazon wie Rosiglitazon (Substrate von Cytochrom P450 2C8 [CYP2C8] oder Gemfibrozil [Inhibitor von CYP2C8]);
- Chronische Einnahme von oralen Kortikosteroiden, sofern diese nicht 3 Monate vor dem Screening abgesetzt wurden. Die Zugabe von oralen Kortikosteroiden während der Studie war nicht gestattet, mit Ausnahme einer kurzfristigen, niedrig dosierten Behandlung von weniger als einer Woche mit anschließender Ausschleichphase. Dieser Ausschluss umfasste keine topischen Kortikosteroide oder Kortikosteroidinjektionen in Muskeln oder Gelenke;
- Warfarin-Behandlung; und
- Medikamente, die die Produktion von Schilddrüsenhormonen beeinflussen können und/oder die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen können, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Methimazol, Propylthiouracil, Tyrosinkinase-Hemmer, Jodid und Glukokortikoide, es sei denn, das Medikament war stabil dosiert und die Schilddrüsenhormonwerte waren normal.

Alle Begleitmedikamente mussten im eCRF erfasst werden. Alle Medikamente, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eingenommen wurden, mussten ebenfalls im eCRF dokumentiert werden. Begleitbehandlungen, die zur Behandlung der Erkrankung eines Patienten während der Studie erforderlich waren, wurden ebenfalls im eCRF festgehalten.

Darüber hinaus gab es keine Anforderungen an die Begleittherapien inklusive derer zur Behandlung der Komorbiditäten. Im Unterschied zu den Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 lag die HbA1c-Grenze für den Studieneinschluss in die Studie MGL-3196-05 auch Patienten eingeschlossen werden, bei $\geq 9,5$ %. Patienten, deren HbA1c darüber lag, konnten erneut gescreent werden.

Übertragbarkeit der MGL-3196-05 auf den deutschen Versorgungskontext

Die MGL-3196-05-Studie wurde in insgesamt 18 Studienzentren in den USA durchgeführt.

Die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten, welche die Patienten in der MGL-3196-05-Studie in beiden Behandlungsarmen zusätzlich zu Resmetirom oder Placebo erhalten haben, entsprechen dem Therapiestandard für Patienten mit MASH in Deutschland (4). Aufgrund des Zuschnitts auf die Label-Population waren die demographischen Merkmale und Krankheitscharakteristika in den beiden Studienarmen deutlich unterschiedlich. Die erhobenen Baselinewerte sind aber vergleichbar mit den Werten der Patientenpopulation der MAESTRO-NASH Studie. Daher gelten die Überlegungen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der MAESTRO-NASH Studie auch für die Studie MGL-3196-05.

Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

MAESTRO-NAFLD-1***Studiendesign der MAESTRO-NAFLD-1***

Bei der Studie MAESTRO-NAFLD-1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie mit weiteren Open-Label (OL)-Armen bei Patienten mit MASLD (mutmaßlich MASH), Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose (Child Pugh-A) und Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der einmal täglichen oralen Verabreichung von 80 mg oder 100 mg Resmetirom im Vergleich zu Placebo, gemessen an der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse über einen Zeitraum von 52 Wochen. Die gleichen Ziele galten für die nicht zirrhotische 100 mg-Population, mit der Ausnahme, dass die statistischen Vergleiche im nicht zirrhotischen OL-Arm innerhalb der Gruppe durchgeführt wurden. Die Ziele der anderen OL-Arme (80 mg NASH-Arm für zirrhotische Patienten, Arm für Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung, Arm für nicht zirrhotische OL-Patienten, die nach dem 1. Juli 2020 rekrutiert werden), waren ähnlich, mit zusätzlichen spezifischen Zielen, die nur für diese Arme galten. Die OL-Arme werden im vorliegenden Dossier nicht weiter beschrieben, da nur die Ergebnisse der doppelblinden Phase herangezogen werden.

Für die Studie geeignet waren Männer und Frauen ab 18 Jahren mit MASLD (mutmaßliche MASH, nicht NAFL) und eine Kohorte von Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose (Child Pugh-A). Zur Diagnose einer MASLD (mutmaßliche MASH, nicht NAFL) mit Steatose, die nicht einer MASH ($NAS \geq 4$, einschließlich aller drei Komponenten) mit fortgeschrittener Fibrose (F2, F3, F4) entspricht, konnten geeignete Patienten einen FibroScan $\geq 5,5$ bis $< 8,5$; CAP ≥ 280 dB.m⁻¹ ODER MRE $\geq 2,0$ bis $< 4,0$ kPa mit MRI-PDFF ≥ 8 % Leberfett entsprechend Steatose und Fibrorestadium ≥ 1 und < 4 ausweisen. Alternativ konnte auch Patienten geeignet sein, die eine Biopsie-bestätigte MASH/MASLD mit Steatose inklusive eines der folgenden Kriterien aufwiesen: $NAS \geq 4$, Steatose mit Fibrorestadium 0 (F0) oder F1A/1C und PRO-C3 < 14 ; $NAS < 4$, Steatose ≥ 1 , mit Fibrorestadium ≤ 3 ; $NAS \geq 4$, Steatose ≥ 1 , Fibrorestadium ≤ 3 , ohne Ballonierung.

Aufbau der Studie MAESTRO-NAFLD-1

Die Studie MAESTRO-NAFLD-1 bestand aus einer 8-wöchigen Screening-Phase, einer 52-wöchigen Behandlungsphase und 28 ($\pm$ 3) Tagen Follow-Up (31, 91).

Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach T2D (vorhanden/nicht vorhanden) und einer dokumentierten atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung (ASCVD; ja/nein) zu Baseline (91).

Eine erste Gruppe von etwa 30 Patienten (einschließlich aller Patienten, die $T_4 > 75 \mu\text{g}$ einnahmen), die die Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen, wurden für die Dauer der Studie in einem offenen Arm mit Resmetirom 100 mg behandelt. Nach Einschluss der ersten ca. 30 MASLD-Patienten in den OL-Arm mit Resmetirom 100 mg wurden alle weiteren MASLD-Patienten, die die Voraussetzungen für die Studie erfüllen, im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert und erhielten entweder doppelblind Resmetirom 100 mg, Resmetirom 80 mg oder ein entsprechendes Placebo oder OL-Resmetirom 100 mg. Nach Aufnahme von etwa 175 MASLD-Patienten (ausgenommen Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,732 m}^2$ und $< 45 \text{ ml/min/1,732 m}^2$, berechnet nach Formel für Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankungen Version 6 (Modification of Diet in Renal Disease 6-variable formula, MDRD-6) und Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose) wurde die Randomisierung auf 1:1:1 (doppelblindes Resmetirom 100 mg, Resmetirom 80 mg oder entsprechendes Placebo) umgestellt (91).

Die Studienpatienten und das Personal des Prüfbüros, welches das Studienmedikament verabreichte und die klinischen Beurteilungen an den Patienten vornahm, waren gegenüber der Zuordnung der einzelnen Patienten zur Behandlung (Resmetirom oder Placebo) verblindet. Ausgewählte Personen, die zur Erleichterung von Arbeitsabläufen (z. B. zur Vorbereitung von DMC-Materialien) nicht verblindet waren, wurden nicht in die Studie einbezogen. Die Ergebnisse verschiedener Labortests, die im Laborhandbuch definiert waren (z. B. SHBG, Lipide, FT4), wurden dem Studienpersonal und den Prüfarzten während der Studie verblindet mitgeteilt, um die Verblindung zu wahren.

Die Meldung von SUE, die die Kriterien für eine beschleunigte Meldung erfüllen, wurden ebenfalls vom Pharmakovigilanz-Team verwaltet, um die Verblindung für das übrige Studienteam zu wahren. Darüber hinaus wurden bestimmte Laborergebnisse, die die Verblindung der Studie aufheben könnten und für das Patientenmanagement nicht erforderlich waren, verblindet.

Die Verblindung der Behandlungszuweisung war entscheidend für die Integrität der Studie. Im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft bei einer einzelnen Patientin, bei der die Kenntnis des Studienmedikaments für die Behandlung der Patientin von entscheidender Bedeutung war, konnte die Verblindung für diese Patientin während der Studie durch den Prüfarzt aufgehoben werden. Die Sicherheit des Patienten hatte Vorrang bei der Entscheidung, ob eine Behandlungszuweisung während der Studie aufgehoben werden sollte.

Vor der Aufhebung der Verblindung der Behandlung eines einzelnen Patienten sollte der Prüfarzt feststellen, dass die unverblindeten Informationen notwendig waren (d. h., dass sie die unmittelbare Behandlung des Patienten beeinflussen werden). In vielen Fällen konnte die Situation angemessen gehandhabt werden, indem davon ausgegangen wurde, dass der Patient Resmetirom erhält und dann entsprechend behandelt wurde. Es war sehr wünschenswert, dass die Entscheidung über die Aufhebung der Verblindung während der Studie vor der Aufhebung der Verblindung mit dem CRO Medical Monitor und dem Sponsor besprochen wurde, aber der Prüfarzt hatte immer die letzte Entscheidungsbefugnis. Der Prüfarzt sollte die Verfahren zur Aufhebung der Verblindung erst einleiten, NACHDEM er sichergestellt hatte, dass alle erforderlichen Maßnahmen ergriffen wurden, um zu bestätigen, dass die Aufhebung der Verblindung notwendig und für die Sicherheit des Patienten erforderlich war.

Die Entblindung für diese Studie erfolgt über das IXRS. Informationen darüber, wie die Verblindung im Notfall aufgehoben werden konnte, waren im IXRS-Handbuch enthalten. Sollte es während der Studie zu einer versehentlichen Entblindung kommen, sollte der CRO Medical Monitor kontaktiert werden und sichergestellt werden, dass alles unternommen wurde, um die Verblindung zu erhalten, indem die Anzahl der an der Studie beteiligten Personen, die möglicherweise entblindet werden, minimiert wurde. Jeder Antrag auf Entblindung eines Patienten aus einem nicht dringenden Grund während der Studie musste mit dem CRO Medical Monitor und dem Sponsor besprochen werden, um die Genehmigung zur Durchführung zu erhalten (59).

Studienpopulation MAESTRO-NAFLD-1

Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation

Für die Studie MAESTRO-NAFLD-1 wurden 1.143 Patienten randomisiert (171 Patienten in den OLNC-Arm, 325 Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom, 327 Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und 320 Patienten in den Kontrollarm). Davon wurden ein Patient (0,3 %) aus dem Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und zwei Patienten (0,6 %) aus dem Kontrollarm nicht behandelt. Im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom haben 256 Patienten (78,8 %), im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom 243 Patienten (74,3 %) und im Kontrollarm 251 Patienten (78,4 %) die Studie beendet (31). Die Patientendisposition der gesamten Studienpopulation wird in Anhang 4-E (Tabelle 4-156, Abbildung 4-47) dargestellt.

Insgesamt waren die demografischen Merkmale der tatsächlich behandelten Patienten in den Behandlungsgruppen Resmetirom 100 mg, Resmetirom 80 mg und Placebo gleichmäßig verteilt. Das durchschnittlich Alter der Patienten zu Baseline lag im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 55,9 Jahren (SD = 11,7), im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 56,2 Jahren (SD = 11,7) und im Kontrollarm bei 55,7 Jahren (SD = 12,1). Im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom waren 45,4 % der Studienteilnehmer männlich und 54,6 % weiblich, im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom 44,3 % männlich und 55,7 % weiblich und im Kontrollarm 47,2 % männlich und 52,8 % weiblich. Der Großteil der Studienteilnehmer war kaukasisch (88,6 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom, 88,7 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und 87,7 % im Kontrollarm). Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer

war nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (66,0 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom, 66,1 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und 60,4 % im Kontrollarm). Der durchschnittliche BMI lag bei 35,4 kg/m² (SD = 6,4) im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom, 35,3 kg/m² (SD = 5,9) im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und 35,2 kg/m² (SD = 5,8) im Kontrollarm. Ein BMI von mindestens 30 kg/m² lag bei 84,7 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom sowie bei 81,2 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 82,5 % im Kontrollarm vor. Der Anteil an Patienten mit T2D lag bei 48,1 % der Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom, bei 48,9 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und bei 50,0 % im Kontrollarm. 75,9 % der Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom hatten eine Hypertonie, 76,1 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und 76,1 % im Kontrollarm (31).

Patientencharakteristika der Label-Population

In der zugeschnittenen Population waren 53 Patienten randomisiert. Von diesen haben 9 Patienten 80 mg Resmetirom, 15 Patienten 100 mg Resmetirom und 29 Patienten Placebo erhalten (105).

Auf Grund des Zuschnitts der der Label-Population waren die demografischen Merkmale der Patienten in den Behandlungsarmen mit 80mg und 100mg Resmetirom sowie im Kontrollarm nicht gleich verteilt (Tabelle 4-20). Das durchschnittlich Alter der Patienten zu Baseline lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 61,2 Jahren (SD = 12,6), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 49,9 Jahren (SD = 10,4) und im Kontrollarm bei 58,5 Jahren (SD = 10,0). Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom waren 33,3 % der Studienteilnehmer männlich und 66,7 % weiblich, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom waren 53,3 % männlich und 46,7 % weiblich und im Kontrollarm waren 48,3 % männlich und 51,7 % weiblich. Der Großteil der Studienteilnehmer war kaukasisch (88,9 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 66,7 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 89,7 % im Kontrollarm). Das durchschnittliche Gewicht lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 83,13 kg (SD = 11,58), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 130,96 kg (SD = 28,85) und im Kontrollarm bei 109,09 kg (SD = 19,08). Der BMI lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 32,03 kg/m² (SD = 4,49), im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 43,62 kg/m² (SD = 11,31) und im Kontrollarm bei 38,63 kg/m² (SD = 6,5). Ein BMI von mindestens 30 kg/m² hatten 77,8 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 100 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 86,2 % im Kontrollarm. Unterschiede im Gewicht und BMI zwischen den Resmetirom-Armen sind im Zuschnitt nach Gewicht, der für die Label-Population erfolgte, begründet. Ein T2D lag bei 66,7 % der Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vor, bei 40,0 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei 65,5 % im Kontrollarm. 77,8 % der Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 86,7 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 82,8 % im Kontrollarm hatten eine Hypertonie bei Baseline. Eine Dyslipidämie bei Baseline lag bei 77,8 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vor, bei 93,3 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei 82,8 % im Kontrollarm vor (105).

Im Rahmen des zugrunde liegenden Dossiers werden die Ergebnisse für den ersten Datenschnitt nach 52 Behandlungswochen dargestellt. Ergebnisse zur Wirksamkeits-Analyse basieren auf der zugeschnittenen Label-Population. Die Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch sind in Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-23: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch der Label-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	80mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 9)	100mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 15)	Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 29)
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Nicht behandelte Patienten (n (%))	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Patienten, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben (n (%))	9 (100,0)	15 (100,0)	28 (96,6)
Randomisiert nach folgenden Stratifikationsfaktoren (n (%))			
T2D-Status			
Ja	6 (66,7)	6 (40,0)	19 (65,5)
Nein	3 (33,3)	9 (60,0)	10 (34,5)
Dokumentierte ASCVD			
Ja	1 (11,1)	1 (6,7)	1 (3,4)
Nein	8 (88,9)	14 (93,3)	28 (96,6)
Patienten, die das Studienmedikament vor Woche 52 abgesetzt haben (n (%))	1 (11,1)	5 (33,3)	4 (13,8)
Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen haben (n (%))	1 (11,1)	5 (33,3)	5 (17,2)
Grund für den Abbruch der Studie			
UE	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Protokollabweichung	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Abbruch der Studie durch den Sponsor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abbruch durch den Patienten (außer UE)	1 (11,1)	2 (13,3)	2 (6,9)
Ermessen des Prüfarztes (außer UE)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	0 (0,0)	2 (13,3)	1 (3,4)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

Intervention der MAESTRO-NAFLD-1

Resmetirom oder ein entsprechendes Placebo wurden als 40 mg-, 60 mg-, 80 mg- oder 100 mg-Tabletten einmal täglich morgens über 52 Wochen oral verabreicht.

Jeder Patient erhielt ein Medikamentenset mit vier Blisterpackungen, was einem Monatsvorrat entsprach. Jede Blisterpackung enthielt acht Reihen mit je drei Tabletten (insgesamt 24 Tabletten, ausreichend für 8 Tage). Jede Reihe mit drei Tabletten enthielt eine 60 mg-, eine 80 mg- und eine 100 mg-Tablette, die bei den mit Placebo behandelten Patienten alle Placebo waren, während bei den mit Resmetirom behandelten Patienten zwei Tabletten Placebo und eine Tablette eine aktive Dosis waren (31, 59).

Patienten, die dem 100 mg- oder Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (offener und verblindeter Behandlungsarm) zugewiesen wurden, erhielten in Woche 12 eine Dosisreduktion um 20 mg auf 80 mg bzw. 60 mg, wenn der FT4-Wert um 30 % gegenüber dem Baselinewert auf $< 0,7$ ng/dl gesunken war, was bei zwei aufeinanderfolgenden, regelmäßig geplanten Visiten im Abstand von 4 Wochen beobachtet wurde, insbesondere in den Wochen 4 und 8. Patienten, die dem Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom zugewiesen wurden und deren Dosis in Woche 12 auf 80 mg reduziert wurde, konnten in Woche 24 auf 60 mg reduziert werden, wenn FT4 in den Wochen 16 und 20 weiterhin um ≥ 30 % gegenüber dem Baselinewert und $< 0,7$ ng/dl gesunken war. Nach der 24. Woche wurden keine Dosisreduktionen mehr vorgenommen, außer wie beschrieben im OL-Arm, und die Dosis des Patienten wurde nicht auf < 60 mg reduziert. Da die 100 mg-, 80 mg- und 60 mg-Resmetirom-Tabletten nicht von den entsprechenden Placebo-Tabletten zu unterscheiden waren, wurden Dosisreduzierungen über den zentralen Arzneimittelversorger IXRS abgewickelt, ohne dass der Patient, der Prüfarzt oder das verblindete Studienpersonal entblindet wurden. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurde der Prozess der Dosisreduktion von einem nicht verblindeten Teammitglied eingeleitet. Die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Patienten im OL-Arm wurden über jede Dosisanpassung informiert (59).

Vergleichstherapie

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom gegenüber Placebo untersucht. Die Placebo-Tabletten wurden wie oben beschrieben verabreicht, verpackt und an die Patienten ausgegeben.

Begleittherapien

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 galt jedes verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Präparat, einschließlich Vitaminen, rezeptfreien Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln, als Begleittherapie. Die Verabreichung von Begleitmedikamenten sollte im Ermessen des behandelnden Arztes liegen. Relevante Informationen (einschließlich etwaiger Dosisänderungen) über alle während der Studie verabreichten Begleitmedikamente sollten in den Studienunterlagen und Fallberichtsformularen festgehalten werden.

Soweit möglich, sollte die Dosis der Begleitmedikation während der gesamten Studie, insbesondere bis Woche 52, stabil gehalten werden, es sei denn, es bestanden Sicherheitsbedenken oder die Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt als Teil der Routineversorgung des Studienteilnehmers als nicht mehr notwendig erachtet. Jede Begleitmedikation, die 30 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Studie sowie bis 30 Tage nach der letzten Dosis aller Studienmedikamente eingenommen wurde, musste im eCRF erfasst werden. Zu den verbotenen Medikamenten gehörten (59):

- Obeticholsäure, Ursodeoxycholsäure (Ursodiol® und Urso®) oder MASH-Therapeutika mit Ausnahme der Ausschlusskriterien Nr. 8 und Nr. 26 (Anhang 4-E, Tabelle 4-156) innerhalb von 24 Wochen vor dem Screening oder innerhalb von 24 Wochen vor der geplanten Randomisierung
- Starke Inhibitoren von organischen anionentransportierenden Polypeptid-Transportern wie Gemfibrozil, Cyclosporin A oder Protease-Inhibitoren
- Inhibitoren des organischen Anionentransporters 3, wie z. B. Probenecid
- Starke Inhibitoren von BCRP wie Sulfasalazin oder Eltrombopag
- UGT1A4- und UGT9-Substrate, z. B. das Antiepileptikum Lamotrigin (UGT1A4-Substrat), waren ausgeschlossen. SSRIs sind nicht ausgeschlossen. Bei Propofol (UGT1A9-Substrat) war Vorsicht geboten. Der Anästhesist sollte eine anfängliche Dosisreduzierung von Propofol in Erwägung ziehen, ein Verbot von Propofol war jedoch nicht erforderlich, da die Patienten während der Anwendung von Propofol kontinuierlich vom Anästhesisten überwacht wurden
- Die Verwendung von Medikamenten, die in der Vergangenheit mit MASLD in Verbindung gebracht wurden (Amiodaron, Methotrexat, systemische Glukokortikoide, Tamoxifen, Östrogene in höheren Dosen als zur Hormonsubstitution Hormonersatz oder Empfängnisverhütung, anabole Steroide in Dosen, die über die zur Substitution verwendeten hinausgehen, Valproinsäure und andere bekannte Hepatotoxine)
- Arzneimittel mit bekannter Lebertoxizität wie Mercaptopurin
- Wichtige Substrate von Cytochrom P450 [CYP] 2C8 waren eingeschränkt (die maximal zulässige Dosis von Pioglitazon betrug 15 mg pro Tag) oder verboten (z. B. Repaglinid). Starke Inhibitoren von CYP2C8 wie Gemfibrozil und Trimethoprim (es sei denn, die Behandlung dauerte < 21 Tage mit Trimethoprim) waren verboten. Ein Induktor von CYP2C8, Rifampicin, war verboten

- Chronische Einnahme von oralen Kortikosteroiden, es sei denn, die Behandlung wurde 12 Wochen vor dem Screening abgesetzt. Die Zugabe von oralen Kortikosteroiden während der Studie war nicht gestattet, mit Ausnahme einer kurzfristigen, niedrig dosierten Behandlung von weniger als einer Woche mit anschließender Ausschleichphase. Dieser Ausschluss galt nicht für topische Kortikosteroide, intranasale Kortikosteroide oder Kortikosteroidinjektionen in Muskeln oder Gelenke. Inhalative und intranasale Kortikosteroide sind ebenfalls zugelassen
- Warfarin

Einige MASH-Patienten, insbesondere mit fortgeschrittener Fibrose (F3), konnten eine leichte metabolische oder hepatische Beeinträchtigung aufweisen. Daher wurde den Prüfarzten empfohlen, alle Begleitmedikamente proaktiv auf ihre Verwendung bei Patienten mit potenziellen Leberfunktionsstörungen zu überprüfen/zu bewerten, auch während der anfänglichen Screening-Phase und bei Bedarf während der Studie, um festzustellen, ob eine Dosisanpassung oder das Absetzen eines Begleitmedikaments erforderlich war. Medikamente, die häufig von MASH-Patienten eingenommen werden, wie z. B. Atorvastatin, Doxepin und verschiedene andere Medikamente, konnten bei Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung nach unten erfordern, und andere, wie z. B. Fenofibrat, konnten bei fortgeschrittener Lebererkrankung kontraindiziert sein (siehe die Verschreibungsinformationen). Mehrere Antibiotika konnten bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung ebenfalls eine Dosisanpassung erfordern (59).

Alle Medikamente, die nicht ausdrücklich verboten waren, waren nach dem Ermessen des Prüfarzts erlaubt. Alle gleichzeitig eingenommenen Medikamente mussten im entsprechenden eCRF eingetragen werden (59).

Darüber hinaus gab es keine Anforderungen an die Begleittherapien inklusive derer zur Behandlung der Komorbiditäten.

Übertragbarkeit der MAESTRO-NAFLD-1 auf den deutschen Versorgungskontext

Die MAESTRO-NAFLD-1-Studie wurde in Studienzentren in den USA und Puerto Rico durchgeführt.

Die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten, welche die Patienten in der MAESTRO-NAFLD-1-Studie in beiden Behandlungsarmen zusätzlich zu Resmetirom oder Placebo erhalten haben, entsprechen dem Therapiestandard für Patienten mit MASH in Deutschland (4). Aufgrund des Zuschnitts auf die Label-Population waren die demographischen Merkmale und Krankheitscharakteristika in den Studienarmen deutlich unterschiedlich. Die erhobenen Baselinewerte sind aber vergleichbar mit den Werten der Patientenpopulation der MAESTRO-NASH Studie. Daher gelten die Überlegungen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der MAESTRO-NASH Studie auch für die Studie MAESTRO-NAFLD-1.

Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MAESTRO-NASH	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
MGL-3196-05	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
MAESTRO-NAFLD-1 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
a: Bezogen auf den hier relevanten doppelblinden Teil der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der MAESTRO-NASH Studie handelt es sich um eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung erfolgte bei der Baseline-Visite (Tag 1) mittels eines IXRS im Verhältnis 1:1:1 und wurde auf Basis des Baseline T2D-Staus (ja/nein) und dem Fibrosestadium (F1, F2, F3) stratifiziert. Eine adäquate Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzials zur Folge haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (29, 32, 36).

Die Studie MGL-3196-05 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 in einen Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und in einen Kontrollarm mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzials zur Folge haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (30, 37, 38).

Die MAESTRO-NAFLD-1-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit zusätzlichen Open-Label-Armen. Die Randomisierung erfolgte mittels IXRS stratifiziert nach T2D (vorhanden/nicht vorhanden) und einer dokumentierten ASCVD (ja/nein) zu Baseline. Eine erste Gruppe von etwa 30 Patienten (einschließlich aller Patienten, die T4 > 75 µg einnahmen), die die Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen, wurden für die Dauer der Studie in einem offenen Arm mit Resmetirom 100 mg behandelt. Nach Einschluss der ersten ca. 30 MASLD-Patienten in den OL-Arm mit Resmetirom 100 mg wurden alle weiteren MASLD-Patienten, die die Voraussetzungen für die Studie erfüllten, im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert und erhielten entweder doppelblind Resmetirom 100 mg, Resmetirom 80 mg oder ein entsprechendes Placebo oder OL-Resmetirom 100 mg. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzials zur Folge haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (59, 91).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Sicherheit
		NASH-Resolution-Response	Fibrose-Response	SF-LDQOL	SF-36	NAFLD/NASH CLDQ	WPAI-NASH - Alltagsaktivitäten	
MAESTRO-NASH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MGL-3196-05	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja
MAESTRO-NAFLD-1	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert								

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Der Endpunkt *Mortalität* wurde in der zugrundeliegenden Studie MAESTRO-NASH weder als primärer noch als sekundärer Endpunkt definiert. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Sicherheit* (Abschnitt 4.3.1.3.1.4)

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 NASH-Resolution-Response – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung für den Endpunkt NASH-Resolution-Response.

Studie	Operationalisierung
MAESTRO-NASH	<u>Definition:</u> Der Endpunkt NASH-Resolution Response war in der Studie MAESTRO-NASH definiert als eine Reduktion des NAS um mindestens 2 Punkte, ohne dass eine Verschlechterung der Fibrose vorlag. Grundlage hierfür waren Leberbiopsien zu Baseline und Woche 52. Eine Auflösung der MASH beinhaltet: • Die komplette Abwesenheit von Ballonierung (Score = 0) und keine oder milde Entzündung (Score 0 bis 1) (assoziiert mit einer Reduktion des NAS um mind. 2 Punkte) • Keine Verschlechterung der Fibrose definiert als Progression um mind. 1 Stadium. Die Auswertung beider Pathologen flossen in die Berechnung der Rate der NASH-Resolution-Responder mit ein. Die in Abschnitt 4.2.5.2 definierten Zwischenfälle wurden identifiziert und im Rahmen der Behandlungsstrategie behandelt, d. h. alle nach dem Zwischenfall gesammelten Daten wurden so verwendet, als ob der Zwischenfall nicht stattgefunden hätte. <u>Erhebung:</u> Der Anteil der NASH-Resolution-Responder, beurteilt von zwei Pathologen in Woche 52, wurde durch den NAS erfasst. Der NAS vor und nach der Behandlung wurde anhand von Biopsien ermittelt, die bei den Screening- und 52 Wochen-Untersuchungen (oder bei vorzeitigem Studienabbruch) entnommen wurden. Die Leberbiopsien wurden gemäß dem Handbuch für Leberbiopsien und dem Dokument „Consensus Process for Biopsy Scoring“ ausgewertet, wobei zwei NASH CRN-System-erfahrene MASH-Pathologen hinzugezogen wurden, die für die unabhängig Auswertung und Interpretation aller in der Studie durchgeführten Leberbiopsien verantwortlich waren, einschließlich der Beurteilung des Fibrorestadiums, der portalen Entzündung, des NAS und aller anderen Lebererkrankungen. Die Pathologen wurden hinsichtlich der Zuweisung des Studienmedikaments verblindet. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden die Leberbiopsien auch zum Zeitpunkt des Studienabbruchs durchgeführt. Wenn ein Patient die Behandlung jedoch innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn abbrach, war eine Biopsie zu Behandlungsende nicht erforderlich.

Studie	Operationalisierung
	Eine historische Biopsie konnte zur Evaluierung durch die Pathologen verwendet werden, wenn sie innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung entnommen wurde und der Patient: (1) keine signifikante Änderung der Stoffwechsellage (Diabeteseinstellung, Fettstoffwechsel und/oder > 5 % Gewichtszunahme oder -abnahme); (2) keine signifikante Änderung bei der Einnahme von verbotenen Medikamenten, innerhalb von 12 Wochen vor dem voraussichtlichen Datum der Randomisierung als Ausschlusskriterium aufgeführt waren oder (3) keine Änderung bei der Einnahme von MASH-Therapeutika (z. B. eines Therapeutikums mit dokumentierter Wirkung auf die Leberbiopsie oder eines GLP-1-Agonisten) seit dem Zeitpunkt der Biopsie. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Woche 52 Leberbiopsie-mITT Population. <u>Analysemethode:</u> Die Wertungen durch zwei Pathologen wurden als (Ergebnis Pathologe A, Ergebnis Pathologe B) dokumentiert. Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1). Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1). Ein Wert von 0 bedeutet, dass beide Pathologen den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0). Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population. Der Unterschied im Prozentsatz der Responder wurde anhand des Durchschnitts der CMH-Schätzungen des Unterschieds im Prozentsatz der Responder für jeden Pathologen ermittelt, und das 95 %-KI wurde unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung konstruiert. Der p-Wert ergab sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung. Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, der T2D-Status bei Baseline und das Fibrorestadium bei Baseline als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des Zeitfensters von Woche 52 keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, galten für die Analyse in Woche 52 als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor der Biopsie in Woche 52 ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.
MGL-3196-05	<u>Definition:</u> In der Studie MGL-3196-05 war die NASH-Resolution Response definiert als komplette Abwesenheit von Ballonierung (Score = 0) und keine oder milde Entzündung (Score 0 bis 1). <u>Erhebung:</u> Der Anteil der NASH-Resolution-Responder, beurteilt von einem Pathologen in Woche 36, wurde durch den NAS erfasst. Der NAS vor und nach der Behandlung wurde anhand von Biopsien ermittelt, die bei den Screening- und 36 Wochen-Untersuchungen (oder bei vorzeitigem Studienabbruch) entnommen wurden. Die Beurteilung der Biopsieproben umfasst das Fibrorestadium, die portale Entzündung sowie den NAS. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, wurden die Leberbiopsien auch zum Zeitpunkt des Studienabbruchs durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Patienten wurden nur dann einer Leberbiopsie zum Screening unterzogen, sofern keine historische Biopsie innerhalb der letzten 180 Tage vor der Randomisierung vorlag. Die Verwendung einer historischen Biopsie war möglich, wenn die Patienten keine Veränderung des Stoffwechselstatus (Diabetes, Fettstoffwechsel und/oder > 5 % Gewichtszunahme oder -abnahme) oder eine Änderung der Diabetesmedikation aufwiesen. Lag keine Biopsie aus der Vergangenheit vor, musste bei den Patienten vor der Leberbiopsie ein Leberfettgehalt von ≥ 10 % im MRI-PDFF nachgewiesen werden. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der mITT-Population (Patienten mit Post-Baseline Leberbiopsie). <u>Analysemethode:</u> Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe des exakten Tests von Fisher ermittelt. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Analyse des NASH-Resolution-Response schließt Patienten mit einem Gewichtsverlust von $> 9,5$ % zwischen dem Screening und Woche 36 aus.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle:(5, 29, 30, 32, 36-38, 106)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NASH-Resolution-Response zu Wochen 52 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAESTRO-NASH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MGL-3196-05	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NASH-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der Endpunkt "NASH Resolution Response zu Wochen 52" (Ja oder Nein) wurde nach der Überprüfung der Biopsieproben der Woche 52 durch den primären Pathologen programmgesteuert berechnet. Für jeden Patienten werden zwei NASH-Resolution-Responder-Endpunkte aus zwei unabhängigen Pathologen-Bewertungen abgeleitet - jeweils eine aus den Ergebnissen der beiden Pathologen. Jeder Pathologe nimmt seine Bewertung unabhängig vom anderen Pathologen vor, und beide sind gleichermaßen qualifiziert, die Biopsie zu bewerten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den primären Endpunkt NASH-Resolution-Response ist somit als niedrig zu bewerten (32, 36).

Die Randomisierung erfolgte in der Studie MGL-3196-05 mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Die Erhebung des Endpunktes NASH-Resolution Response erfolgte mittels der Auswertung histologischer Leberbiopsieproben durch zwei spezialisierte MASH-Pathologen. Diese bewerteten die Proben unabhängig voneinander auf oben beschriebene Kriterien hin. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzials zur Folge haben könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NASH-Resolution-Response wird somit als niedrig bewertet (37, 38).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NASH-Resolution-Response zu Woche 52 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt NASH-Resolution-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	NASH-Resolution-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
MAESTRO-NASH – Label-Population					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	39/164 (23,8)	21/164 (12,8)	104/164 (63,4)	30,2	0,24 [0,17; 0,35]; p < 0,0001 0,31 [0,23; 0,42]; p < 0,0001 20,7 [14,2; 27,2]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	17/300 (5,7)	23/300 (7,7)	260/300 (86,7)	9,5	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	31/151 (20,5)	26/151 (17,2)	94/151 (62,3)	29,1	0,24 [0,17; 0,35]; p < 0,0001 0,32 [0,24; 0,44]; p < 0,0001 19,8 [13,4; 26,2]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	17/300 (5,7)	23/300 (7,7)	260/300 (86,7)	9,5	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023					
a: Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1).					
b: Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1).					
c: Ein Wert von 0 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0).					
d: Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population.					
e: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, T2D-Status bei Baseline und das Fibrorestadium bei Baseline als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.					
f: Der Unterschied im Prozentsatz der Responder wird anhand des Durchschnitts der CMH-Schätzungen der Differenz des Prozentsatzes der Responder für jeden Pathologen geschätzt, und das 95 %-KI wird unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung erstellt. Der p-Wert ergibt sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung.					

Studie	NASH-Resolution-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat.					
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5)					

Die Analyse der NASH-Resolution-Response zu Woche 52 in der Studie MAESTRO-NASH zeigt einen durchschnittlichen Anteil an Respondern von 30,2 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 29,1 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 9,5 % im Kontrollarm (Tabelle 4-28).

Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gibt es statistisch signifikant mehr NASH-Resolution-Responder zu Woche 52 im Vergleich zum Kontrollarm (iRR [95 %-KI]: 0,31 [0,23; 0,42]; $p < 0,0001$), was für einen Behandlungsvorteil mit Resmetirom spricht. Auch im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom gibt es statistisch signifikant mehr NASH-Resolution-Responder zu Woche 52 im Vergleich zum Kontrollarm (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,44]; $p < 0,0001$), was für einen Behandlungsvorteil mit Resmetirom spricht.

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt NASH-Resolution-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	NASH-Resolution-Responder		iOR [95 %-KI] ^a ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	1	0	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Sensitivitätsanalyse nach Pathologe			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
Pathologe A			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	52/164 (31,7)	112/164 (68,3)	0,29 [0,18; 0,47]; p < 0,0001 0,38 [0,26; 0,55]; p < 0,0001 19,68 [11,67; 27,69]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	36/300 (12,0)	264/300 (88,0)	

Studie	NASH-Resolution-Responder		iOR [95 %-KI] ^a ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	1	0	
	n/N (%)	n/N (%)	
Pathologe B			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	47/164 (28,7)	117/164 (71,3)	0,19 [0,11; 0,33]; p < 0,0001 0,24 [0,15; 0,39]; p < 0,0001 21,70 [14,19; 29,22]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	21/300 (7,0)	279/300 (93,0)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
Pathologe A			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	55 (36,4)	96 (63,6)	0,23 [0,14; 0,38]; p < 0,0001 0,33 [0,23; 0,47]; p < 0,0001 24,55 [16,08; 33,02]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	36/300 (12,0)	264/300 (88,0)	
Pathologe B			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	33/151 (21,9)	118/151 (78,1)	0,25 [0,14; 0,46]; p < 0,0001 0,31 [0,19; 0,52]; p < 0,0001 15,03 [7,91; 22,16]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	21/300 (7,0)	279/300 (93,0)	
Sensitivitätsanalyse – Konsensus ^b			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	45/164 (27,4)	119/164 (72,6)	0,22 [0,12; 0,38]; p < 0,0001 0,28 [0,17; 0,44]; p < 0,0001 19,80 [12,34; 27,25]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	23/300 (7,7)	277/300 (92,3)	

Studie	NASH-Resolution-Responder		iOR [95 %-KI] ^a ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	1	0	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	43/151 (28,5)	108/151 (71,5)	0,20 [0,11; 0,34]; p < 0,0001 0,26 [0,17; 0,42]; p < 0,0001 20,97 [13,25; 28,69]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	23/300 (7,7)	277/300 (92,3)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023			
a: Das iOR, das iRR, der Unterschied im Prozentsatz der Responder, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, T2D-Status bei Baseline und das Fibrostadium bei Baseline als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.			
b: Hinweis: Wenn die Beurteilung des Patienten bei der Erstbefundung durch die beiden Pathologen unterschiedlich ausfiel, überprüften die beiden Pathologen die wichtigsten Ergebnisse der Erstbefundung erneut und legten gemeinsam fest, welche der beiden Bewertungen gemäß dem Konsensüberprüfungsverfahren als Konsensbewertung gelten sollte.			
Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat.			
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (5)			

Tabelle 4-29 zeigt die Sensitivitätsanalysen nach Pathologe und für einen Konsens der Pathologen.

Für die Sensitivitätsanalyse nach Pathologe ergeben sich in der Studie MAESTRO-NASH signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm für bei der Bewertung von Pathologe A (iRR [95 %-KI]: 0,38 [0,26; 0,55]; p < 0,0001) sowie auch bei der Bewertung von Pathologe B (iRR [95 %-KI]: 0,24 [0,15; 0,39]; p < 0,0001). Auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom ergeben sich bei der Bewertung durch Pathologe A (iRR [95 %-KI]: 0,33 [0,23; 0,47]; p < 0,0001) sowie auch bei der Bewertung durch Pathologe B (iRR [95 %-KI]: 0,31 [0,19; 0,52]; p < 0,0001) signifikante Vorteile für Resmetirom gegenüber Placebo.

Für die Sensitivitätsanalyse nach Konsens ergeben sich in der Studie MAESTRO-NASH gegenüber dem Kontrollarm signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,44]; p < 0,0001) sowie auch für den 100 mg Behandlungsarm mit Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,26 [0,17; 0,42]; p < 0,0001).

Tabelle 4-30: Ergebnisse der unterstützenden Analysen für den Endpunkt NASH-Resolution-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	NASH-Resolution-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Beobachtete Fälle unter Verwendung von Biopsien aus Woche 52 innerhalb des Zeitfensters ^g					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	39/138 (28,3)	21/138 (15,2)	78/138 (56,5)	35,9	0,22 [0,15; 0,32]; p < 0,0001 0,31 [0,23; 0,41]; p < 0,0001 24,9 [17,4; 32,4]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	17/258 (6,6)	23/258 (8,9)	218/258 (84,5)	11,0	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	31/118 (26,3)	26/118 (22,0)	61/118 (51,7)	37,3	0,19 [0,13; 0,29]; p < 0,0001 0,30 [0,22; 0,39]; p < 0,0001 26,3 [18,7; 33,9]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	17/258 (6,6)	23/258 (8,9)	218/258 (84,5)	11,0	
Alle fehlenden Daten wurden als Non-Responder zugeordnet ^h					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	39/167 (23,4)	21/167 (12,6)	107/167 (64,1)	29,6	0,25 [0,17; 0,35]; p < 0,0001 0,32 [0,24; 0,43]; p < 0,0001 20,2 [13,8; 26,6]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	17/303 (5,6)	23/303 (7,6)	263/303 (86,8)	9,4	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	31/151 (20,5)	26/151 (17,2)	94/151 (62,3)	29,1	0,24 [0,16; 0,35]; p < 0,0001 0,32 [0,24; 0,43]; p < 0,0001 19,9 [13,5; 26,2]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	17/303 (5,6)	23/303 (7,6)	263/303 (86,8)	9,4	

Studie	NASH-Resolution-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023					
a: Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1).					
b: Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1).					
c: Ein Wert von 0 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0).					
d: Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population.					
e: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, T2D-Status bei Baseline und das Fibrosestadium bei Baseline als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.					
f: Die Differenz des Prozentsatzes der Responder wird anhand des Durchschnitts der CMH-Schätzungen der Differenz des Prozentsatzes der Responder für jeden Pathologen geschätzt, und das 95 %-KI wird unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung erstellt. Der p-Wert ergibt sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung.					
g: Patienten, bei denen vor ihrer Biopsie in Woche 52 ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftritt, werden für die Analyse in Woche 52 als Non-Responder betrachtet. Alle Patienten mit gültigen Biopsien innerhalb des Zeitfensters zu Baseline und in Woche 52 werden in diese Analyse einbezogen.					
h: Alle fehlenden Daten, einschließlich aller Besuche außerhalb des Zeitfensters in Woche 52 aufgrund von COVID, wurden als Non-Responder zugeordnet. Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat.					
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle:(5)					

Für die unterstützende Analyse der beobachteten Fälle unter Verwendung von Biopsien aus Woche 52 innerhalb des Zeitfensters ergeben sich in der Studie MAESTRO-NASH gegenüber dem Kontrollarm signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,31 [0,23; 0,41]; $p < 0,0001$) sowie auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,30 [0,22; 0,39]; $p < 0,0001$).

Für die unterstützende Analyse in der alle fehlenden Daten als Non-Responder gewertet wurden, inkl. durch die COVID-19-Pandemie verursachter Fehlwerte, ergeben sich in der Studie MAESTRO-NASH gegenüber dem Kontrollarm signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,43]; $p < 0,0001$) sowie auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,43]; $p < 0,0001$).

4.3.1.3.1.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt NASH-Resolution-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)

Studie	NASH-Resolution-Responder		iOR [95 %-KI] ^a ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	ja	nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MGL-3196-05 – Label-Population			
NASH-Resolution Response			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/15 (6,7)	14/15 (93,3)	2,80 [0,19; 157,31]; p = 0,6074 2,50 [0,29; 21,61]; p = 0,6074 -10,00 [-31,35; 11,35]; p = 0,6074
Placebo + optimierte Standardtherapie	3/18 (16,7)	15/18 (83,3)	
NASH-Resolution Response mit einer Reduktion des NAS um mindestens 2 Punkte und ohne Verschlechterung der Fibrose			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/15 (6,7)	14/15 (93,3)	1,75 [0,08; 110,51]; p > 0,9999 1,67 [0,17; 16,63]; p > 0,9999 -4,44 [-23,68; 14,79]; p > 0,9999
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/18 (11,1)	16/18 (88,9)	
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15. Mai 2018			
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe des exakten Tests von Fisher ermittelt. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (106)			

Die Analyse der NASH-Resolution-Response zu Woche 36 in der Studie MGL-3196-05 zeigt einen durchschnittlichen Anteil an Respondern von 6,7 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und 16,7 % im Kontrollarm (Tabelle 4-31). Es trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Der durchschnittliche Anteil der NASH-Resolution-Responder mit einer Reduktion des NAS um mindestens 2 Punkte und ohne Verschlechterung der Fibrose lag zu Woche 36 im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 6,7 % und im Kontrollarm bei 11,1 % (Tabelle 4-31). Es trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 Fibrose-Response

Tabelle 4-32: Operationalisierung für den Endpunkt Anteil der Fibrose-Response

Studie	Operationalisierung
MAESTRO-NASH	<u>Definition</u> Eine Verbesserung der Fibrose war definiert als eine Verbesserung um mind. 1 Punkt ohne Verschlechterung des NAS (Ballonierung, lobuläre Entzündung und Steatose) gegenüber der Biopsie zu Baseline. Die Fibrose bei MASH wurde anhand der NASH CRN-Skala bewertet. Anhand des Fibrose-Scores wurden diejenigen Patienten ermittelt, bei denen sich das Fibrorestadium um ≥ 1 Punkt verbessert hatte, ohne dass sich der NAS verschlechtert hatte (Fibrose ≥ 1 Stage Responder). <u>Erhebung:</u> Der Anteil der Fibrose-Responder, beurteilt von zwei Pathologen in Woche 52, wurde durch den NAS erfasst. Der NAS vor und nach der Behandlung wurde anhand von Biopsien ermittelt, die bei den Screening- und 52 Wochen-Untersuchungen (oder bei vorzeitigem Studienabbruch) entnommen wurden. Die Leberbiopsien wurden gemäß dem Handbuch für Leberbiopsien und dem Dokument „Consensus Process for Biopsy Scoring“ ausgewertet, wobei zwei NASH CRN-System-erfahrene MASH-Pathologen hinzugezogen wurden, die für die unabhängig Auswertung und Interpretation aller in der Studie durchgeführten Leberbiopsien verantwortlich waren, einschließlich der Beurteilung des Fibrorestadiums, der portalen Entzündung, des NAS und aller anderen Lebererkrankungen. Die Pathologen wurden hinsichtlich der Zuweisung des Studienmedikaments verblindet. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden die Leberbiopsien auch zum Zeitpunkt des Studienabbruchs durchgeführt. Wenn ein

Studie	Operationalisierung
	Patient die Behandlung jedoch innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn abbrach, war eine Biopsie zu Behandlungsende nicht erforderlich. Eine historische Biopsie konnte zur Evaluierung durch die Pathologen verwendet werden, wenn sie innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung entnommen wurde und der Patient: (1) keine signifikante Änderung der Stoffwechsellage (Diabeteseinstellung, Fettstoffwechsel und/oder > 5 % Gewichtszunahme oder -abnahme); (2) keine signifikante Änderung bei der Einnahme von verbotenen Medikamenten, innerhalb von 12 Wochen vor dem voraussichtlichen Datum der Randomisierung als Ausschlusskriterium aufgeführt waren oder (3) keine Änderung bei der Einnahme von MASH-Therapeutika (z. B. eines Therapeutikums mit dokumentierter Wirkung auf die Leberbiopsie oder eines GLP-1-Agonisten) seit dem Zeitpunkt der Biopsie. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Woche 52 Leberbiopsie-mITT Population. <u>Analysemethode:</u> Die Wertungen durch zwei Pathologen wurden als (Ergebnis Pathologe A, Ergebnis Pathologe B) dokumentiert. Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1). Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1). Ein Wert von 0 bedeutet, dass beide Pathologen den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0). Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population. Der Unterschied im Prozentsatz der Responder wurde anhand des Durchschnitts der CMH-Schätzungen des Unterschieds im Prozentsatz der Responder für jeden Pathologen ermittelt, und das 95 %-KI wurde unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung konstruiert. Der p-Wert ergab sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung. Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, der T2D-Status bei Baseline und das Fibrorestadium bei Baseline als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor der 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.
MGL-3196-05	<u>Definition:</u> In der Studie MGL-3196-05 war die Fibrose-Response definiert als Verringerung der Fibrose um ≥ 1 Stadium und keine Verschlechterung des NAS. Weiterhin wurde die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des Fibrorestadium um mindestens 1 Stadium sowie um mindestens 2 Stadien. <u>Erhebung:</u> Der Anteil der Fibrose-Responder, beurteilt von einem Pathologen in Woche 36, wurde durch den NAS erfasst. Der NAS vor und nach der Behandlung wurde anhand von Biopsien ermittelt, die bei den Screening- und 36 Wochen-Untersuchungen (oder bei vorzeitigem Studienabbruch) entnommen wurden. Die Beurteilung der Biopsieproben umfasst das Fibrorestadium, die portale Entzündung sowie den NAS. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden die Leberbiopsien auch zum Zeitpunkt des Studienabbruchs durchgeführt. Patienten wurden nur dann einer Leberbiopsie zum Screening unterzogen sofern keine historische Biopsie innerhalb der letzten 180 Tage vor der Randomisierung vorlag. Bei der

Studie	Operationalisierung
	Verwendung einer historischen Biopsie durfte keine Veränderung des Stoffwechselstatus (Diabetes, Fettstoffwechsel und/oder > 5 % Gewichtszunahme oder -abnahme. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der mITT-Population (Patienten mit Post-Baseline Leberbiopsie). <u>Analysemethode:</u> Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe des exakten Tests von Fisher ermittelt. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 29, 30, 32, 36-38, 106)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fibrose-Response in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAESTRO-NASH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MGL-3196-05	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NASH-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die Laboruntersuchungen erfolgten durch ein verblindetes Zentrallabor. Der Endpunkt „Fibrose-Response zu Woche 52“ (Ja oder Nein) wurde unabhängig von zwei Pathologen bewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den wichtigen sekundären Endpunkt „Fibrose-Response“ ist somit als niedrig zu bewerten (32, 36).

Die Randomisierung erfolgte in der Studie MGL-3196-05 mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Die Erhebung des Endpunktes Fibrose-Response erfolgte mittels der Auswertung histologischer Leberbiopsieproben durch zwei spezialisierte MASH-Pathologen. Diese bewerteten die Proben unabhängig voneinander auf oben beschriebene Kriterien hin. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzials zur Folge haben könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fibrose-Response wird somit als niedrig bewertet (37, 38).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Fibrose-Response zu Woche 52 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.2.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Fibrose-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Fibrose-Response					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	34/164 (20,7)	26/164 (15,9)	104/164 (63,4)	28,7	0,43 [0,31; 0,59]; p < 0,0001 0,51 [0,39; 0,66]; p < 0,0001 14,1 [7,3; 20,8]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	27/300 (9,0)	34/300 (11,3)	239/300 (79,7)	14,7	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	23/151 (15,2)	33/151 (21,9)	95/151 (62,9)	26,2	0,48 [0,34; 0,68]; p < 0,0001 0,56 [0,43; 0,73]; p < 0,0001 11,5 [4,9; 18,0]; p = 0,0006
Placebo + optimierte Standardtherapie	27/300 (9,0)	34/300 (11,3)	239/300 (79,7)	14,7	

Studie	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei einer NAS-Komponente					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	31/164 (18,9)	27/164 (16,5)	106/164 (64,6)	27,1	0,39 [0,28; 0,55]; p < 0,0001 0,46 [0,35; 0,61]; p < 0,0001 14,5 [8,1; 20,9]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	20/300 (6,7)	36/300 (12,0)	244/300 (81,3)	12,7	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	21/151 (13,9)	32/151 (21,2)	98/151 (64,9)	24,5	0,44 [0,31; 0,64]; p < 0,0001 0,52 [0,39; 0,69]; p < 0,0001 11,8 [5,6; 18,0]; p = 0,0002
Placebo + optimierte Standardtherapie	20/300 (6,7)	36/300 (12,0)	244/300 (81,3)	12,7	
1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung in Aktivität					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	33/164 (20,1)	27/164 (16,5)	104/164 (63,4)	28,4	0,43 [0,31; 0,60]; p < 0,0001 0,50 [0,39; 0,66]; p < 0,0001 14,0 [7,3; 20,7]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/300 (8,7)	35/300 (11,7)	239/300 (79,7)	14,5	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	23/151 (15,2)	33/151 (21,9)	95/151 (62,9)	26,2	0,47 [0,34; 0,67]; p < 0,0001 0,55 [0,42; 0,73]; p < 0,0001 11,6 [5,1; 18,2]; p = 0,0005
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/300 (8,7)	35/300 (11,7)	239/300 (79,7)	14,5	

Studie	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023					
a: Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1).					
b: Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1).					
c: Ein Wert von 0 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0).					
d: Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population.					
e: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, T2D-Status bei Baseline und das Fibrorestadium bei Baseline als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.					
f: Die Differenz des Prozentsatzes der Responder wird anhand des Durchschnitts der CMH-Schätzungen der Differenz des Prozentsatzes der Responder für jeden Pathologen geschätzt, und das 95 %-KI wird unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung erstellt. Der p-Wert ergibt sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung.					
Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat.					
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5)					

Tabelle 4-34 zeigt die Analyse für den Endpunkt Fibrose-Response.

In der MAESTRO-NASH Studie liegt der durchschnittliche Anteil der Fibrose-Response im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 28,7 %, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 26,2 % und im Kontrollarm bei 14,7 %. Der durchschnittliche Anteil der Responder zu Woche 52 ist im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (iRR [95%-KI]: 0,51 [0,39; 0,66]; $p < 0,0001$). Auch im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierter Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierter Standardtherapie vor (iRR [95%-KI]: 0,56 [0,43; 0,73] $p < 0,0001$).

Für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei einer NAS-Komponente liegt der durchschnittliche Anteil der Responder bei 27,1 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 24,5 % im 100 mg Resmetirom und bei 12,7 % im Kontrollarm. Der durchschnittliche Anteil der Responder zu Woche 52 ist im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (iRR [95%-KI]: 0,46 [0,35; 0,61]; $p < 0,0001$). Für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierter Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierter Standardtherapie vor (iRR [95%-KI]: 0,52 [0,39; 0,69]; $p < 0,0001$).

Für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung in Aktivität liegt der durchschnittliche Anteil der Responder bei 28,4 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 26,2 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 14,5 % im Kontrollarm. Der durchschnittliche Anteil der Responder zu Woche 52 ist im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (iRR [95%-KI]: 0,50 [0,39; 0,66]; $p < 0,0001$). Auch im 100 mg Resmetirom Behandlungsarm liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierter Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierter Standardtherapie vor (iRR [95%-KI]: 0,55 [0,42; 0,73]; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Fibrose-Response zu Wochen 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fibrose-Responder		iOR [95 %-KI] ^a ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	1	0	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Sensitivitätsanalyse nach Pathologie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
Pathologie A			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	46/164 (28,0)	118/164 (72,0)	0,49 [0,31; 0,77]; p = 0,0019 0,56 [0,39; 0,81]; p = 0,0019 12,15 [4,09; 20,22]; p = 0,0019
Placebo + optimierte Standardtherapie	48/300 (16,0)	252/300 (84,0)	
Pathologie B			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	48/164 (29,3)	116/164 (70,7)	0,37 [0,23; 0,60]; p < 0,0001 0,45 [0,31; 0,66]; p < 0,0001 16,01 [8,02; 23,99]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	40/300 (13,3)	260/300 (86,7)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
Pathologie A			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	40/151 (26,5)	111/151 (73,5)	0,53 [0,33; 0,85]; p = 0,0082 0,61 [0,42; 0,88]; p = 0,0082 10,43 [2,29; 18,57]; p = 0,0082
Placebo + optimierte Standardtherapie	48/300 (16,0)	252/300 (84,0)	

Studie	Fibrose-Responder		iOR [95 %-KI] ^a ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	1	0	
	n/N (%)	n/N (%)	
Pathologe B			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	39/151 (25,8)	112/151 (74,2)	0,44 [0,26; 0,72]; p = 0,0009 0,52 [0,35; 0,76]; p = 0,0009 12,52 [4,60; 20,43]; p = 0,0009
Placebo + optimierte Standardtherapie	40/300 (13,3)	260/300 (86,7)	
Sensitivitätsanalyse – Konsensus ^b			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	51/164 (31,1)	113/164 (68,9)	0,32 [0,20; 0,52]; p < 0,0001 0,40 [0,27; 0,59]; p < 0,0001 18,47 [10,41; 26,53]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	38/300 (12,7)	262/300 (87,3)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	39/151 (25,8)	112/151 (74,2)	0,41 [0,25; 0,68]; p = 0,0004 0,49 [0,33; 0,73]; p = 0,0004 13,20 [5,28; 21,12]; p = 0,0004
Placebo + optimierte Standardtherapie	38/300 (12,7)	262/300 (87,3)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023			
a: Das iOR, das iRR, der Unterschied im Prozentsatz der Responder, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, T2D-Status bei Baseline und das Fibrotestadium bei Baseline als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.			
b: Wenn die Beurteilung des Patienten bei der Erstbefundung durch die beiden Pathologen unterschiedlich ausfiel, überprüften die beiden Pathologen die wichtigsten Ergebnisse der Erstbefundung erneut und legten gemeinsam fest, welche der beiden Bewertungen gemäß dem Konsensüberprüfungsverfahren als Konsensbewertung gelten sollte.			
Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat.			
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (5)			

Tabelle 4-35 zeigt die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Fibrose-Response nach Pathologe und für einen Konsens der Pathologen.

Für die Sensitivitätsanalyse nach Pathologe ergeben sich in der Studie MAESTRO-NASH signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm für bei der Bewertung von Pathologe A (iRR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; $p = 0,0019$) sowie auch bei der Bewertung von Pathologe B (iRR [95 %-KI]: 0,45 [0,31; 0,66]; $p < 0,0001$). Auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom ergeben sich bei der Bewertung durch Pathologe A (iRR [95 %-KI]: 0,61 [0,42; 0,88]; $p = 0,0082$) sowie auch bei der Bewertung durch Pathologe B (iRR [95 %-KI]: 0,52 [0,35; 0,76]; 0,0009) signifikante Vorteile für Resmetirom + optimierter Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierter Standardtherapie.

Für die Sensitivitätsanalyse nach Konsens ergeben sich in der Studie MAESTRO-NASH gegenüber dem Kontrollarm signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,40 [0,27; 0,59]; $p < 0,0001$) sowie auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,49 [0,33; 0,73]; $p < 0,0004$).

Tabelle 4-36: Ergebnisse der unterstützenden Analysen für den Endpunkt Fibrose-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	NASH-Resolution-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Beobachtete Fälle unter Verwendung von Biopsien aus Woche 52 innerhalb des Zeitfensters ^g					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	34/138 (24,6)	26/138 (18,8)	78/138 (56,5)	34,1	0,40 [0,29; 0,56]; p < 0,0001 0,50 [0,38; 0,64]; p < 0,0001 17,0 [9,3, 24,8]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	27/258 (10,5)	34/258 (13,2)	197/258 (76,4)	17,1	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	23/118 (19,5)	33/118 (28,0)	62/118 (52,5)	33,5	0,41 [0,29; 0,59]; p < 0,0001 0,52 [0,40; 0,67]; p < 0,0001 16,1 [8,3; 23,9]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	27/258 (10,5)	34/258 (13,2)	197/258 (76,4)	17,1	

Studie	NASH-Resolution-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
Alle fehlenden Daten wurden als Non-Responder zugeordnet ^h					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	34/167 (20,4)	26/167 (15,6)	107/167 (64,1)	28,1	0,43 [0,31; 0,60]; p < 0,0001 0,51 [0,39; 0,66]; p < 0,0001 13,7 [7,1, 20,4]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	27/303 (8,9)	34/303 (11,2)	242/303 (79,9)	14,5	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	23/151 (15,2)	33/151 (21,9)	95/151 (62,9)	26,2	0,48 [0,34; 0,67]; p < 0,0001 0,56 [0,43; 0,73]; p < 0,0001 11,6 [5,1; 18,1]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	27/303 (8,9)	34/303 (11,2)	242/303 (79,9)	14,5	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023					
a: Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1).					
b: Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1).					
c: Ein Wert von 0 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0).					
d: Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population.					
e: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, T2D-Status bei Baseline und das Fibrosestadium bei Baseline als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.					
f: Die Differenz des Prozentsatzes der Responder wird anhand des Durchschnitts der CMH-Schätzungen der Differenz des Prozentsatzes der Responder für jeden Pathologen geschätzt, und das 95 %-KI wird unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung erstellt. Der p-Wert ergibt sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung.					
g: Patienten, bei denen vor ihrer Biopsie in Woche 52 ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftritt, werden für die Analyse in Woche 52 als Non-Responder betrachtet. Alle Patienten mit gültigen Biopsien innerhalb des Zeitfensters zu Studienbeginn und in Woche 52 werden in diese Analyse einbezogen.					
h: Alle fehlenden Daten, einschließlich aller Besuche außerhalb des Zeitfensters in Woche 52 aufgrund von COVID, wurden als Non-Responder zugeordnet. Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat.					
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5)					

Für die unterstützende Analyse der beobachteten Fälle unter Verwendung von Biopsien aus Woche 52 innerhalb des Zeitfensters ergeben sich in der Studie MAESTRO-NASH gegenüber dem Kontrollarm signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,50 [0,38; 0,64]; $p < 0,0001$) sowie auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,52 [0,40; 0,67]; $p < 0,0001$).

Für die unterstützende Analyse in der alle fehlenden Daten als Non-Responder gewertet wurden, inkl. durch die COVID-19-Pandemie verursachter Fehlwerte, ergeben sich in der Studie MAESTRO-NASH gegenüber dem Kontrollarm signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,51 [0,39; 0,66]; $p < 0,0001$) sowie auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,56 [0,43; 0,73]; $p < 0,0001$).

4.3.1.3.1.2.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Fibrose-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fibrose-Responder		iOR [95 %-KI] ^a ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	ja	nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MGL-3196-05 – Label-Population			
Fibrose-Response			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	3/15 (20,0)	12/15 (80,0)	2,55 [0,43; 18,62]; p = 0,2828 1,94 [0,61; 6,24]; p = 0,2828 -18,89 [-49,17; 11,39]; p = 0,2828
Placebo + optimierte Standardtherapie	7/18 (38,9)	11/18 (61,1)	
1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung des NAS			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	2/15 (13,3)	13/15 (86,7)	2,50 [0,32; 29,98); p = 0,4134 2,08 [0,47; 9,24]; p = 0,4134 -14,44 [-41,35; 12,46]; p = 0,4134
Placebo + optimierte Standardtherapie	5/18 (27,8)	13/18 (72,2)	
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15.Mai 2018			
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe des exakten Tests von Fisher ermittelt. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (106)			

Die Fibrose-Response ist in Tabelle 4-37 dargestellt.

In der MGL-3196-05 Studie liegt der durchschnittliche Anteil der Fibrose-Response im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 20,0 % und im Kontrollarm bei 38,9 %. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung des NAS liegt der durchschnittliche Anteil der Responder bei 13,3 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und bei 27,8 % im Kontrollarm. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.3 Unterstützende Darstellung Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums

Tabelle 4-38: Operationalisierung für den Endpunkt Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums

Studie	Operationalisierung
MAESTRO-NASH	<u>Definition:</u> Die folgenden nicht-invasiven Tests (NIT) werden im Dossier unterstützend dargestellt. Sie dienen der Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums und können in der klinischen Praxis anstelle einer Leberbiopsie eingesetzt werden, um den Fibrosegrad zu beurteilen. In vorliegenden Studien wurde der Fettgehalt der Leber objektiv mittels MRI-PDFF gemessen. Die Messung der Lebersteifigkeit erfolgte mittels MRE und FibroScan VCTE. FibroScan CAP wurde zur Bestimmung der Steatose eingesetzt. <u>Erhebung:</u> In der Studie MAESTRO-NASH erfolgte die Untersuchung während des Screening-Zeitraums (bis zu 8 Wochen vor Baseline), zu Woche 16 und zu Woche 52 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Studie. Die Bildgebung sollte vor der Biopsie stattfinden und konnte zu Woche 52 und bei vorzeitiger Beendigung der Studie bis zu 10 Tage vor der Studienvisite stattfinden, während der Patient weiterhin die Studienmedikation erhielt. Die MRI-PDFF-Bilder wurden von einem unabhängigen und verblindeten Radiologen ausgewertet. In der Studie MAESTRO-NASH wurde die MRE während des Screening-Zeitraums (bis zu 8 Wochen vor Baseline), zu Woche 16 und Woche 52 durchgeführt. Ein FibroScan wurde in den der Studie MAESTRO-NASH während der Screening-Periode (bis zu 8 Wochen vor Baseline) und zu Woche 52 durchgeführt. Der FibroScan musste beim Screening nicht wiederholt werden, wenn er beim Prä-Screening durchgeführt wurde und/oder wenn ein historischer FibroScan in den letzten drei Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde (beide waren als Baseline-FibroScan zulässig) <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Woche 52 mITT-Population. <u>Analysemethoden:</u> Die Auswertung der Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums erfolgte wie in den Studienunterlagen präspezifiziert. <u>MRI-PDFF:</u> Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird bei jedem Besuch wie folgt berechnet: $100 \times (\text{Wert nach der Randomisierung} - \text{Ausgangswert}) / \text{Ausgangswert}$. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit vollständigen Ausgangs- und Besuchsdaten. <u>MRI-PDFF und FibroScan:</u> Die LS-Mittelwerte, Konfidenzintervalle und p-Werte wurden unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert, dem Typ-2-Diabetes-Status zu Studienbeginn und im Falle von FibroScan auch dem Fibrosestadium zu Studienbeginn als Kovariaten ermittelt. Der Hedges' g-Wert wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen Standardfehlern berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um mögliche Verzerrungen bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen.

Studie	Operationalisierung
	MRI-PDFF; MRE und FibroScan: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Typ-2-Diabetes-Status zu Studienbeginn und das Fibrosestadium zu Studienbeginn als Stratifizierungsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten der Prüfmedikation entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Für MRI-PDFF: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden MRI-PDFF-Werten im Analysefenster für jeden Besuch und nicht fehlenden MRI-PDFF-Ausgangswerten. Für die MRE-Auswertung basieren die Prozentsätze auf Patienten, für die bei diesem Besuch Daten vorliegen und deren Ausgangswert $\geq 2,9$ kPa beträgt. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.
MGL-3196-05	<u>Endpunkt wird für diese Studie nicht dargestellt.</u>
MAESTRO-NAFLD-1	<u>Endpunkt wird für diese Studie nicht dargestellt.</u>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 29, 32, 36)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAESTRO-NASH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NASH-Studie erfolgt mittels IXRS. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums ist somit als niedrig zu bewerten (32, 36).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NASH-Resolution-Response zu Woche 52 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.3.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verbesserung		iOR [95 %-KI]; p-Wert ^a iRR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population			
MRI-PDFF			
MRI-PDFF: relative Reduktion um ≥ 30 % zu Woche 52 ^b			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	86/128 (67,2)	42/128 (32,8)	0,16 [0,10; 0,26]; p < 0,0001 0,37 [0,28; 0,48]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	53/213 (24,9)	160/213 (75,1)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	77/104 (74,0)	27/104 (26,0)	0,12 [0,07; 0,20]; p < 0,0001 0,34 [0,26; 0,44]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	53/213 (24,9)	160/213 (75,1)	
MRI-PDFF: relative Reduktion um ≥ 50 % zu Woche 52 ^b			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	57/128 (44,5)	71/128 (55,5)	0,12 [0,06; 0,21]; p < 0,0001 0,19 [0,12; 0,31]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	19/213 (8,9)	194/213 (91,1)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	53/104 (51,0)	51/104 (49,0)	0,09 [0,05; 0,17]; p < 0,0001 0,18 [0,11; 0,28]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	19/213 (8,9)	194/213 (91,1)	

Studie	Verbesserung		iOR [95 %-KI]; p-Wert ^a iRR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MRE: Reduktion um ≥ 19 % zu Woche 52 ^c			
MRE: Patienten mit Fibrosestadium F2 und einem Baselinewert ≥ 2,9 kPa			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	7/12 (58,3)	5/12 (41,7)	0,28 [0,07; 1,16]; p = 0,0673 0,47 [0,22; 1,01]; p = 0,0673
Placebo + optimierte Standardtherapie	8/33 (24,2)	25/33 (75,8)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	4/13 (30,8)	9/13 (69,2)	0,67 [0,16; 2,89]; p = 0,6026 0,74 [0,24; 2,32]; p = 0,6026
Placebo + optimierte Standardtherapie	8/33 (24,2)	25/33 (75,8)	
MRE: Patienten mit Fibrosestadium F3 und einem Baselinewert ≥ 2,9 kPa			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	17/47 (36,2)	30/47 (63,8)	0,26 [0,11; 0,63]; p = 0,0018 0,34 [0,17; 0,70]; p = 0,0018
Placebo + optimierte Standardtherapie	10/80 (12,5)	70/80 (87,5)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9/39 (23,1)	30/39 (76,9)	0,48 [0,18; 1,31]; p = 0,1475 0,55 [0,24; 1,23]; p = 0,1475
Placebo + optimierte Standardtherapie	10/80 (12,5)	70/80 (87,5)	

Studie	Verbesserung		iOR [95 %-KI]; p-Wert ^a iRR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MRE: Erhöhung um ≥ 19 % zu Woche 52 ^c			
MRE: Patienten mit Fibrosestadium F2 und einem Baselinewert ≥ 2,9 kPa			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/12 (0)	12/12 (100,0)	0,00 ^b [NE; NE]; p = 0,2861 0,00 ^b [NE; NE]; p = 0,2861
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/33 (6,1)	31/33 (93,9)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/13 (0)	13/13 (100)	0,00 ^b [NE; NE]; p = 0,4701 0,00 ^b [NE; NE]; p = 0,4701
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/33 (6,1)	31/33 (93,9)	
MRE: Patienten mit Fibrosestadium F3 und einem Baselinewert ≥ 2,9 kPa			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/47 (2,1)	46/47 (97,9)	0,11 ^b [0,01; 0,90]; p = 0,0155 0,13 ^b [0,02; 0,99]; p = 0,0155
Placebo + optimierte Standardtherapie	13/80 (16,3)	67/80 (83,7)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	4/39 (10,3)	35/39 (89,7)	0,59 ^b [0,18; 1,93]; p = 0,3809 0,63 ^b [0,22; 1,80]; p = 0,3809
Placebo + optimierte Standardtherapie	13/80 (16,3)	67/80 (83,7)	

Studie	Verbesserung		iOR [95 %-KI]; p-Wert ^a iRR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
FibroScan VCTE: Reduktion um ≥ 25 % zu Woche 52			
FibroScan VCTE: Patienten mit Fibrosestadium F2			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	26/53 (49,1)	27/53 (50,9)	0,55 [0,27; 1,09]; p = 0,0883 0,70 [0,47; 1,04]; p = 0,0883
Placebo + optimierte Standardtherapie	31/90 (34,4)	59/90 (65,6)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	23/42 (54,8)	19/42 (45,2)	0,43 [0,20; 0,91]; p = 0,0274 0,63 [0,42; 0,93]; p = 0,0274
Placebo + optimierte Standardtherapie	31/90 (34,4)	59/90 (65,6)	
FibroScan VCTE: Patienten mit Fibrosestadium F3			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	40/88 (45,5)	48/88 (54,5)	0,42 [0,25; 0,73]; p = 0,0020 0,57 [0,40; 0,81]; p = 0,0020
Placebo + optimierte Standardtherapie	43/163 (26,4)	120/163 (73,6)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	37/77 (48,1)	40/77 (51,9)	0,39 [0,22; 0,69]; p = 0,0009 0,55 [0,39; 0,78]; p = 0,0009
Placebo + optimierte Standardtherapie	43/163 (26,4)	120/163 (73,6)	
FibroScan VCTE: Reduktion um ≥ 30 % zu Woche 52			
FibroScan VCTE: Patienten mit Fibrosestadium F2			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18/53 (34,0)	35/53 (66,0)	0,67 [0,32; 1,40]; p = 0,2880 0,75 [0,45; 1,26]; p = 0,2880
Placebo + optimierte Standardtherapie	23/90 (25,6)	67/90 (74,4)	

Studie	Verbesserung		iOR [95 %-KI]; p-Wert ^a iRR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	19/42 (45,2)	23/42 (54,8)	0,42 [0,20; 0,91]; p = 0,0273 0,57 [0,35; 0,93]; p = 0,0273
Placebo + optimierte Standardtherapie	23/90 (25,6)	67/90 (74,4)	
FibroScan VCTE: Patienten mit Fibrosestadium F3			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	34/88 (38,6)	54/88 (61,4)	0,33 [0,18; 0,59]; p = 0,0002 0,44 [0,29; 0,68]; p = 0,0002
Placebo + optimierte Standardtherapie	29/163 (17,8)	134/163 (82,2)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	31/77 (40,3)	46/77 (59,7)	0,33 [0,18; 0,61]; p = 0,0002 0,44 [0,29; 0,68]; p = 0,0002
Placebo + optimierte Standardtherapie	29/163 (17,8)	134/163 (82,2)	
FibroScan VCTE: Verschlechterung um ≥ 25 % zu Woche 52			
FibroScan VCTE: Patienten mit Fibrosestadium F2			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	8/53 (15,1)	45/53 (84,9)	1,06 [0,41; 2,74]; p = 0,9081 1,05 [0,47; 2,36]; p = 0,9081
Placebo + optimierte Standardtherapie	13/90 (14,4)	77/90 (85,6)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	4/42 (9,5)	38/42 (90,5)	0,63 [0,19; 2,06]; p = 0,4405 0,66 [0,23; 1,92]; p = 0,4405
Placebo + optimierte Standardtherapie	13/90 (14,4)	77/90 (85,6)	

Studie	Verbesserung		iOR [95 %-KI]; p-Wert ^a iRR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
FibroScan VCTE: Patienten mit Fibrosestadium F3			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	13/88 (14,8)	75/88 (85,2)	0,76 [0,38; 1,54]; p = 0,4459 0,80 [0,44; 1,43]; p = 0,4459
Placebo + optimierte Standardtherapie	31/163 (19,0)	132/163 (81,0)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	12/77 (15,6)	65/77 (84,4)	0,78 [0,38; 1,63]; p = 0,5166 0,82 [0,45; 1,50]; p = 0,5166
Placebo + optimierte Standardtherapie	31/163 (19,0)	132/163 (81,0)	
FibroScan VCTE: Verschlechterung um ≥ 30 % zu Woche 52			
FibroScan VCTE: Patienten mit Fibrosestadium F2			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	6/53 (11,3)	47/53 (88,7)	0,82 [0,29; 2,34]; p = 0,7126 0,84 [0,34; 2,11]; p = 0,7126
Placebo + optimierte Standardtherapie	12/90 (13,3)	78/90 (86,7)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	3/42 (7,1)	39/42 (92,9)	0,51 [0,14; 1,93]; p = 0,3198 0,55 [0,16; 1,84]; p = 0,3198
Placebo + optimierte Standardtherapie	12/90 (13,3)	78/90 (86,7)	
FibroScan VCTE: Patienten mit Fibrosestadium F3			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	13/88 (14,8)	75/88 (85,2)	1,14 [0,55; 2,40]; p = 0,7211 1,12 [0,60; 2,10]; p = 0,7211
Placebo + optimierte Standardtherapie	22/163 (13,5)	141/163 (86,5)	

Studie	Verbesserung		iOR [95 %-KI]; p-Wert ^a iRR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	11/77 (14,3)	66/77 (85,7)	1,07 [0,49; 2,33]; p = 0,8729 1,06 [0,54; 2,07]; p = 0,8729
Placebo + optimierte Standardtherapie	22/163 (13,5)	141/163 (86,5)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023			
a: MRI-PDFF: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der T2D-Status bei Baseline und das Fibrosestadium bei Baseline als Stratifizierungsfaktoren dienten.			
MRE und FibroScan VCTE: Das (i)OR, das (i)RR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, mit der T2D-Status bei Baseline als Stratifizierungsfaktoren diente. Es wurde für eine Erhöhung/Verschlechterung im Vergleich zu Baseline das OR bzw. RR berechnet und für die Reduktion im Vergleich zur Baseline die inversen Effektschätzer iOR und iRR berechnet.			
Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht somit jeweils einem Verhältnis von < 1.			
b: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden MRI-PDFF-Werten im Analysefenster für jede Visite und nicht fehlenden MRI-PDFF-Baselinewerten.			
c: Die Prozentsätze basieren auf Patienten, für die bei dieser Visite Daten vorliegen und deren Baselinewert ≥ 2,9 kPa beträgt.			
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (5)			

Für den Endpunkt MRI-PDFF lag sowohl für eine relative Reduktion um mindestens 30 % als auch mindestens 50 % ein höherer Anteil von Patienten mit Verbesserung in den Resmetirom-Armen vor (Tabelle 4-40).

Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom lag das iRR für eine relative Reduktion des Leberfettgehalts gemessen mittels MRI-PDFF um mindestens 30 % bei 0,37 (95 %-KI [0,28; 0,48]; p-Wert < 0,0001) und für eine relative Reduktion um mindestens 50 % bei 0,19 (95 %-KI [0,12; 0,31]; p-Wert < 0,0001). Im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom lag das iRR jeweils bei 0,34 (95 %-KI [0,26; 0,44]; p-Wert < 0,0001) bzw. 0,18 (95 %-KI [0,11; 0,28]; p-Wert < 0,0001).

Der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der Lebersteifigkeit um mindestens 19 % gemessen mittels MRE war in den Resmetirom-Armen höher als im Kontrollarm (Tabelle 4-40). Bei Patienten des Behandlungsarms mit 80 mg Resmetirom mit Fibroestadium F3 hingegen zeigte sich ein Vorteil bei der Reduktion um mindestens 19 % hinsichtlich des Resmetirom-Arms mit einem iRR von 0,34 (95 %-KI [0,17; 0,70]; p-Wert = 0,0018).

Bei Patienten im Fibrorestadium F3 im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom sowie bei Patienten im Fibrorestadium F2 in den Behandlungsarmen mit 80 mg und 100 mg Resmetirom zeigte sich keine statistisch signifikante Verbesserung der Lebersteifigkeit um mindestens 19 % gemessen mittels MRE. In der Auswertung einer Erhöhung im MRE um mindestens 19 % lagen für Patienten mit Fibrorestadium F3, die mit 80 mg Resmetirom behandelt wurden, ein Vorteil gegenüber dem Kontrollarm vor (RR 0,13; 95 %-KI [0,02; 0,99]; $p = 0,0155$).

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Lebersteifigkeit um mindestens 25 % bzw. 30 % bestimmt mittels FibroScan VCTE war höher in den Resmetirom-Armen im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-40). Die Verbesserung der Lebersteifigkeit um mindestens 25 % ermittelt durch FibroScan VCTE war statistisch signifikant für Patienten mit Fibrorestadium F2, die 100 mg Resmetirom erhielten (iRR: 0,63; 95 %-KI [0,42; 0,93]; p -Wert = 0,0274). Patienten im Fibrorestadium F3 profitierten in beiden Behandlungsarmen im Vergleich gegenüber Placebo (Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom: iRR: 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,81]; p -Wert = 0,0020; Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom: iRR: 0,55; 95 %-KI [0,39; 0,78]; p -Wert = 0,0009). Ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Reduktion um mindestens 30 % konnte ebenfalls für Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom mit Fibrorestadium F2 (iRR: 0,57; 95 %-KI [0,35; 0,93]; p -Wert = 0,0273) und F3 (iRR: 0,44; 95 %-KI [0,29; 0,68]; p -Wert = 0,0002) gezeigt werden. Ein statistisch signifikanter Effekt konnte im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom für Patienten mit Fibrorestadium F3 gezeigt werden (iRR: 0,44; 95 %-KI [0,29; 0,68]; p -Wert = 0,0002).

Eine Verschlechterung der Lebersteifigkeit um mindestens 25 % bzw. 30 % trat bei mehr Patienten im Kontrollarm auf als bei Patienten in den Resmetirom-Armen. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung ^b (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung ^b (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population						
MRI-PDFF						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 16						
118 18,02 (6,897)	118 10,62 (0,543)	118 -40,39 (2,489)	209 17,88 (6,703)	209 16,58 (0,479)	209 -6,10 (1,894)	-0,09 [-40,21; -28,36] < 0,0001 -1,255 [-1,50; -1,01]
Woche 52						
128 18,15 (7,096)	128 10,79 (0,574)	128 -36,95 (3,140)	213 17,84 (6,715)	213 15,94 (0,490)	213 -8,03 (2,449)	-28,93 [-36,49; -21,37] < 0,0001 -0,809 [-1,04; -0,58]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 16						
100 17,48 (6,238)	100 10,04 (0,485)	100 -41,23 (2,668)	209 17,88 (6,703)	209 16,58 (0,479)	209 -6,10 (1,894)	-35,12 [-41,36; -28,89] < 0,0001 -1,290 [-1,55; -1,03]
Woche 52						
104 17,27 (6,588)	104 8,33 (0,461)	104 -49,12 (3,413)	213 17,84 (6,715)	213 15,94 (0,490)	213 -8,03 (2,449)	-41,10 [-49,16; -33,04] < 0,0001 -1,157 [-1,41; -0,91]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung ^b (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung ^b (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
FibroScan VCTE Veränderung zu Woche 52						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Patienten mit Fibrosestadium F2						
53 10,52 (4,233)	53 8,18 (0,367)	53 -2,67 (0,578)	90 10,75 (3,283)	90 9,80 (0,513)	90 -1,10 (0,443)	-1,57 [-2,99; -0,14] 0,0311 -0,371 [-0,71; -0,03]
Patienten mit Fibrosestadium F3						
88 13,41 (5,853)	88 11,04 (0,644)	88 -2,96 (0,540)	163 13,79 (5,061)	163 12,98 (0,415)	163 -1,13 (0,395)	-1,82 [-3,08; -0,56] 0,0047 -0,359 [-0,62; -0,10]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Patienten mit Fibrosestadium F2						
42 11,57 (3,647)	42 8,98 (0,735)	42 -2,14 (0,646)	90 10,75 (3,283)	90 9,80 (0,513)	90 -1,10 (0,443)	-1,04 [-2,58; 0,51] 0,1870 -0,246 [-0,61; -0,12]
Patienten mit Fibrosestadium F3						
77 16,27 (10,735)	77 11,88 (0,557)	77 -3,11 (0,565)	163 13,79 (5,061)	163 12,98 (0,415)	163 -1,13 (0,395)	-1,98 [-3,30; -0,65] 0,0036 -0,393 [-0,67; -0,12]
FibroScan CAP Veränderung zu Woche 52						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
139 333,76 (36,913)	139 284,71 (5,361)	139 -56,41 (4,884)	252 346,83 (37,138)	252 332,19 (3,341)	252 -15,57 (3,579)	-40,84 [-52,30; -29,38] < 0,0001 -0,714 [-0,93; -0,50]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung ^b (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung ^b (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
118 363,91 (37,610)	118 322,48 (5,529)	118 -33,99 (5,203)	252 346,83 (37,138)	252 332,19 (3,341)	252 -15,57 (3,579)	-18,42 [-30,57; -6,26] 0,0030 -0,324 [-0,54; -0,10]
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Die LS-Mittelwerte, Konfidenzintervalle und p-Werte wurden unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert, dem T2D-Status zu Studienbeginn und dem Fibroestadium zu Studienbeginn als Kovariaten ermittelt. Der Hedges' g-Wert wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen Standardfehlern berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um mögliche Verzerrungen bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Für MRI-PDFF ist die dargestellte MW-Veränderung der LS-Mean der prozentualen Veränderung von Baseline. Für FibroScan VCTE und CAP ist die dargestellte MW-Veränderung der LS-Mean der Änderung von Baseline. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)						

Für den Endpunkt MRI-PDFF zeigte sich in der MMRM-Analyse im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom zu Woche 16 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Resmetirom (Kleinste quadratische Mittelwertdifferenz (least square means difference, LSMD) [95 %-KI]: -0,09 [-40,21; -28,36]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,255 [-1,50; -1,01]). Dieser Unterschied konnte auch zu Woche 52 festgestellt werden (LSMD [95 %-KI]: -28,93 [-36,49; -21,37]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,809 [-1,04; -0,58]). Auch im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom konnte sowohl zu Woche 16 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter und klinische relevanter Unterschied im MRI-PDFF zugunsten von Resmetirom festgestellt werden (Woche 16: LSMD [95 %-KI]: -35,12 [-41,36; -28,89]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,290 [-1,55; -1,03]); Woche 52: (LSMD [95 %-KI]: -41,10 [-49,16; -33,04]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,157 [-1,41; -0,91])) (Tabelle 4-41).

Die Veränderung zu Woche 52 im FibroScan VCTE im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom war statistisch signifikant zugunsten von Resmetirom, und zwar sowohl bei Patienten mit Fibroestadium F2 (LSMD [95 %-KI]: -1,57 [-2,99; -0,14]; $p = 0,0311$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,371 [-0,71; -0,03]) und Fibroestadium F3 (LSMD [95 %-KI]: -1,82 [-3,08; -0,56]; $p = 0,0047$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,359 [-0,62; -0,10]). Das Konfidenzintervall des zugehörigen Hedges' g lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs.

Die Veränderung des FibroScan CAP von Baseline zu Woche 52 war sowohl im Behandlungsarm mit 80 mg ((LSMD [95 %-KI]: -40,84 [-52,30; -29,38]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,714 [-0,93; -0,50]) als auch mit 100 mg Resmetirom (LSMD [95 %-KI]: -18,41 [-30,57; -6,26]; $p = 0,0030$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,324 [-0,54; -0,10]) statistisch signifikant zugunsten von Resmetirom. Dieser Effekt lag jedoch nur für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom im klinisch relevanten Bereich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 SF-LDQOL und SF36– RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung für SF-LDQOL und SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Operationalisierung
MAESTRO-NASH	<u>Definition:</u> Beim SF-LDQOL handelt es sich um eine kürzere Version des LDQOL. Der SF-LDQOL ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und besteht aus insgesamt 72 Fragen, von denen 36 Fragen leberspezifisch sind, und 36 nicht leberspezifischen Fragen, die dem SF-36 entsprechen, sowie einem Total Score. Alle Fragen werden auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren. Die Fragen sind in neun Bereiche unterteilt: • Symptome der Lebererkrankung • Auswirkungen der Lebererkrankung • Gedächtnis/Konzentration • Schlaf • Hoffnungslosigkeit • Gesundheitliche Notlage • Einsamkeit • Stigma der Lebererkrankung • Sexuelle Probleme. Der SF-36 (Version 2) ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 36 Fragen. Alle Fragen werden auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren. Der SF-36 ist in 8 Domänen unterteilt mit zwei Summenscores: • MCS ○ Vitalität ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychisches Wohlbefinden • PCS ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperliche Schmerzen ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung.

Studie	Operationalisierung
	<u>Erhebung:</u> Im Rahmen der MAESTRO-NASH-Studie wurde der SF-LDQOL inkl. SF-36 zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische eCRF-Datenbank übertragen. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Woche 52-mITT Population. <u>Analysemethode:</u> Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert. Das (inverse) OR, das (inverse) RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mit einem unadjustierten Ansatz und einem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Die LS-Mittelwerte, KI und p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrorestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.
MGL-3196-05	<u>Definition:</u> In der Studie MGL-3196-05 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur mittels des SF-36 Fragebogens erhoben. Der SF-36 (Version 2) ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 36 Fragen. Alle Fragen werden auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren. Der SF-36 ist in 8 Domänen unterteilt mit zwei Summenscores: • MCS ○ Vitalität ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychisches Wohlbefinden • PCS ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperliche Schmerzen ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung.

Studie	Operationalisierung
	<u>Erhebung:</u> In der Studie MGL-3196-05 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-36 zur Baseline-Visite und zu den Wochen 4, 12, 24 und 36 sowie bei frühzeitigem Studienabbruch erhoben. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der mITT-Population. <u>Analysemethode:</u> Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert. Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten von Baseline und Woche 36 berücksichtigt. Patienten, bei denen in Woche 36 keine Veränderung gegenüber dem Baselinewert festgestellt wurde, werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert und Visite als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen.
MAESTRO-NAFLD-1	<u>Definition:</u> Beim SF-LDQOL handelt es sich um eine kürzere Version des LDQOL. Der SF-LDQOL ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und besteht aus insgesamt 72 Fragen, von denen 36 Fragen leberspezifisch sind und 36 nicht leberspezifischen Fragen, entsprechend dem SF-36, sowie einem Total Score. Alle Fragen werden auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren. Die Fragen sind in neun Bereiche unterteilt: • Symptome • Auswirkungen der Lebererkrankung • Erinnerungsvermögen/Konzentration • Schlaf • Hoffnungslosigkeit • Gesundheitliche Notlage • Einsamkeit • Stigma der Lebererkrankung • Sexuelle Probleme. Der SF-36 (Version 2) ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 36 Fragen. Alle Fragen werden auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren. Der SF-36 ist in 8 Domänen unterteilt mit zwei Summenscores: • MCS ○ Vitalität ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychisches Wohlbefinden

Studie	Operationalisierung
	• PCS ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperliche Schmerzen ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung. <u>Erhebung:</u> Im Rahmen der MAESTRO-NAFLD-1-Studie wurde der SF-LDQOL mit SF-36 zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische eCRF-Datenbank übertragen. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der mITT-Population. <u>Analysemethode:</u> Für jeden Score wurde ein MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert. Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mit einem nicht bereinigten Ansatz und einem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Für diese nicht bereinigte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Die LS-Mittelwerte, 95 %-KI und p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 29-32, 36-38, 59, 91, 105, 106)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-LDQOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAESTRO-NASH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MGL-3196-05	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAESTRO-NAFLD-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NASH-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der SF-LDQOL und der SF-36 sind validierte Fragebögen und wurden selbst von den Patienten mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal ausgefüllt und ist daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SF-LDQOL und SF-36 ist somit als niedrig zu bewerten.

Die Randomisierung erfolgte in der Studie MGL-3196-05 mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzials zur Folge haben könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 wird somit als niedrig bewertet (37, 38).

Die Randomisierung in der MAESTRO-NAFLD-1-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der SF-LDQOL und der SF-36 sind validierte Fragebögen und wurden selbst von den Patienten mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal ausgefüllt und ist daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SF-LDQOL und SF-36 ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-LDQOL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den SF-LDQOL pro Messzeitpunkt (MAESTRO-NASH)

	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)		Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)	
Zeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
MAESTRO-NASH – Label-Population						
Baseline	167	158 (94,6)	151	138 (91,3)	303	280 (92,4)
Woche 24	161	157 (97,5)	141	136 (96,4)	289	267 (92,4)
Woche 52	149	136 (91,2)	125	114 (91,2)	270	239 (88,5)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Quelle: (5)						

In der Studie MAESTRO-NASH liegen die Rücklaufquoten des SF-LDQOL mit SF-36 in den drei Behandlungsarmen für alle Messzeitpunkte über 88 % (Tabelle 4-44).

SF-LDQOLTabelle 4-45: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH)

Studie	Verbesserung um ≥ 15 % ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Total Score			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	6/167 (3,6)	161/167 (96,4)	0,92 [0,33; 2,57]; p = 0,8671 0,92 [0,34; 2,48]; p = 0,8671 0,29 [-3,17; 3,76]; p = 0,8671
Placebo + optimierte Standardtherapie	10/303 (3,3)	293/303 (96,7)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	4/151 (2,6)	147/151 (97,4)	1,25 [0,39; 4,07]; p = 0,7053 1,25 [0,40; 3,91]; p = 0,7053 -0,65 [-3,91; 2,61]; p = 0,7053
Placebo + optimierte Standardtherapie	10/303 (3,3)	293/303 (96,7)	
Symptome einer Lebererkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	6/167 (3,6)	161/167 (96,4)	2,52 [1,02; 6,25]; p = 0,0399 2,39 [1,00; 5,69]; p = 0,0399 -4,99 [-9,22; -0,76]; p = 0,0399
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/303 (8,6)	277/303 (91,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	16/151 (10,6)	135/151 (89,4)	0,79 [0,41; 1,53]; p = 0,4851 0,81 [0,45; 1,46]; p = 0,4851 2,02 [-3,82; 7,85]; p = 0,4851
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/303 (8,6)	277/303 (91,4)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Auswirkungen einer Lebererkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	5/167 (3,0)	162/167 (97,0)	3,04 [1,15; 8,07]; p = 0,0195 2,87 [1,12; 7,32]; p = 0,0195 -5,59 [-9,66; -1,51]; p = 0,0195
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/303 (8,6)	277/303 (91,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	10/151 (6,6)	141/151 (93,4)	1,32 [0,62; 2,82]; p = 0,4669 1,30 [0,64; 2,62]; p = 0,4669 -1,96 [-7,03; 3,11]; p = 0,4669
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/303 (8,6)	277/303 (91,4)	
Konzentration/Gedächtnis			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15/167 (9,0)	152/167 (91,0)	0,72 [0,36; 1,44]; p = 0,3466 0,73 [0,39; 1,40]; p = 0,3466 2,38 [-2,78; 7,54]; p = 0,3466
Placebo + optimierte Standardtherapie	20/303 (6,6)	283/303 (93,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9/151 (6,0)	142/151 (94,0)	1,12 [0,49; 2,51]; p = 0,7926 1,11 [0,52; 2,37]; p = 0,7926 -0,64 [-5,34; 4,06]; p = 0,7926
Placebo + optimierte Standardtherapie	20/303 (6,6)	283/303 (93,4)	
Gesundheitliche Notlage			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	28/167 (16,8)	139/167 (83,2)	0,87 [0,52; 1,45]; p = 0,5833 0,89 [0,57; 1,36]; p = 0,5833 1,91 [-5,02; 8,85]; p = 0,5833
Placebo + optimierte Standardtherapie	45/303 (14,9)	258/303 (85,1)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	26/151 (17,2)	125/151 (82,8)	0,84 [0,49; 1,42]; p = 0,5130 0,86 [0,55; 1,34]; p = 0,5130 2,37 [-4,86; 9,60]; p = 0,5130
Placebo + optimierte Standardtherapie	45/303 (14,9)	258/303 (85,1)	
Sexuelle Funktion			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	6/167 (3,6)	161/167 (96,4)	1,20 [0,45; 3,23]; p = 0,7132 1,19 [0,46; 3,08]; p = 0,7132 -0,70 [-4,33; 2,93]; p = 0,7132
Placebo + optimierte Standardtherapie	13/303 (4,3)	290/303 (95,7)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	6/151 (4,0)	145/151 (96,0)	1,08 [0,40; 2,91]; p = 0,8738 1,08 [0,42; 2,78]; p = 0,8738 -0,32 [-4,18; 3,54]; p = 0,8738
Placebo + optimierte Standardtherapie	13/303 (4,3)	290/303 (95,7)	
Schlaf			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	25/167 (15,0)	142/167 (85,0)	1,07 [0,63; 1,81]; p = 0,8028 1,06 [0,68; 1,65]; p = 0,8028 -0,87 [-7,67; 5,92]; p = 0,8028
Placebo + optimierte Standardtherapie	48/303 (15,8)	255/303 (84,2)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	20/151 (13,2)	131/151 (86,8)	1,23 [0,70; 2,16]; p = 0,4651 1,20 [0,74; 1,94]; p = 0,4651 -2,60 [-9,39; 4,20]; p = 0,4651
Placebo + optimierte Standardtherapie	48/303 (15,8)	255/303 (84,2)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Einsamkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	20/167 (12,0)	147/167 (88,0)	0,90 [0,50; 1,62]; p = 0,7219 0,91 [0,54; 1,53]; p = 0,7219 1,08 [-4,96; 7,13]; p = 0,7219
Placebo + optimierte Standardtherapie	33/303 (10,9)	270/303 (89,1)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	24/151 (15,9)	127/151 (84,1)	0,65 [0,37; 1,14]; p = 0,1296 0,69 [0,42; 1,12]; p = 0,1296 5,00 [-1,80; 11,81]; p = 0,1296
Placebo + optimierte Standardtherapie	33/303 (10,9)	270/303 (89,1)	
Hoffnungslosigkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	31/167 (18,6)	136/167 (81,4)	0,69 [0,41; 1,14]; p = 0,1472 0,73 [0,48; 1,12]; p = 0,1472 5,03 [-2,01; 12,07]; p = 0,1472
Placebo + optimierte Standardtherapie	41/303 (13,5)	259/303 (86,5)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	34/151 (22,5)	117/151 (77,5)	0,54 [0,33; 0,89]; p = 0,0151 0,60 [0,40; 0,91]; p = 0,0151 8,99 [1,29; 16,68]; p = 0,0151
Placebo + optimierte Standardtherapie	41/303 (13,5)	259/303 (86,5)	
Stigma der Lebererkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	20/167 (12,0)	147/167 (88,0)	0,90 [0,50; 1,62]; p = 0,7219 0,91 [0,54; 1,53]; p = 0,7219 1,08 [-4,96; 7,13]; p = 0,7219
Placebo + optimierte Standardtherapie	33/303 (10,9)	270/303 (89,1)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18/151 (11,9)	133/151 (88,1)	0,90 [0,49; 1,66]; p = 0,7435 0,91 [0,53; 1,57]; p = 0,7435 1,03 [-5,22; 7,28]; p = 0,7435
Placebo + optimierte Standardtherapie	33/303 (10,9)	270/303 (89,1)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023			
a: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert.			
b: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 .			
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (5)			

Tabelle 4-45 zeigt die Ergebnisse der binären Analyse für den SF-LDQOL.

In der Studie MAESTRO-NASH hatten insgesamt (Total Score) 3,6 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 2,6 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 3,3 % der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung um mindestens 15 %.

Für die Skala Hoffnungslosigkeit gibt es einen signifikanten Vorteil zugunsten von Resmetirom für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm (iRR [95 %-KI]: 0,60 [0,40; 0,91]; p = 0,0151).

Für die Skala Symptome einer Lebererkrankung zeigt sich ein signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm (iRR [95 %-KI]: 2,39 [1,00; 5,69]; p = 0,0399). Auch für die Skala Auswirkungen einer Lebererkrankung zeigt sich ein signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm (iRR [95 %-KI]: 2,87 [1,12; 7,32]; p = 0,0195).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung des SF-LDQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH)

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population						
Total Score						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 77,57 (14,15)	151 78,37 (14,70)	151 0,85 (0,71)	249 78,35 (13,75)	249 79,03 (14,08)	249 0,79 (0,55)	0,06 [-1,66; 1,78] p = 0,9455 0,007 [-0,20; 0,21]
Woche 52						
130 78,12 (13,90)	130 79,20 (13,13)	130 1,16 (0,78)	223 78,38 (13,76)	223 79,91 (14,52)	223 0,47 (0,60)	0,69 [-1,21; 2,58] p = 0,4766 0,076 [-0,14; 0,29]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 76,68 (14,79)	126 77,28 (12,85)	126 0,26 (0,77)	249 78,35 (13,75)	249 79,03 (14,08)	249 0,79 (0,55)	-0,53 [-2,53; 1,29] p = 0,5669 -0,061 [-0,28; 0,15]
Woche 52						
109 77,12 (15,18)	109 77,76 (14,10)	109 0,45 (0,85)	223 78,38 (13,76)	223 79,91 (14,52)	223 0,47 (0,60)	-0,03 [-2,03; 1,97] p = 0,9771 -0,003 [-0,23; 0,23]
Symptome der Lebererkrankung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 77,70 (19,28)	151 76,33 (20,40)	151 -1,00 (1,06)	249 77,58 (17,77)	249 77,75 (19,18)	249 0,17 (0,83)	-1,18 [-3,76; 1,40] p = 0,3697 -0,090 [-0,29; 0,11]
Woche 52						
130 78,87 (18,57)	130 76,92 (19,25)	130 -1,53 (1,11)	223 77,40 (17,44)	223 78,00 (18,91)	223 0,83 (0,85)	-2,36 [-5,03; 0,31] p = 0,0830 -0,186 [-0,40; 0,03]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 74,87 (18,79)	126 74,01 (17,79)	126 -1,19 (1,15)	249 77,58 (17,77)	249 77,75 (19,18)	249 0,17 (0,83)	-1,37 [-4,10; 1,37] p = 0,3265 -0,104 [-0,32; 0,11]
Woche 52						
109 75,44 (18,16)	109 76,33 (18,12)	109 0,25 (1,20)	223 77,40 (17,44)	223 78,00 (18,91)	223 0,83 (0,85)	-0,58 [-3,40; 2,25] p = 0,6885 -0,046 [-0,27; 0,18]
Auswirkungen einer Lebererkrankung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 78,06 (13,37)	151 76,21 (14,41)	151 -1,82 (1,00)	249 77,78 (14,36)	249 77,67 (14,66)	249 -0,27 (0,78)	-1,56 [-3,98; 0,87] p = 0,2074 -0,126 [-0,33; 0,08]
Woche 52						
130 78,16 (13,13)	130 76,85 (13,38)	130 -1,38 (1,11)	223 78,00 (13,43)	223 77,77 (13,64)	223 -0,42 (0,85)	-0,96 [-3,66; 1,73] p = 0,4834 -0,075 [-0,29; 0,14]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 78,47 (15,48)	126 78,97 (10,67)	126 0,66 (1,08)	249 77,78 (14,36)	249 77,67 (14,66)	249 -0,27 (0,78)	0,93 [-1,63; 3,49] p = 0,4771 0,076 [-0,14; 0,29]
Woche 52						
109 78,29 (15,78)	109 77,77 (12,72)	109 -0,58 (1,21)	223 78,00 (13,43)	223 77,77 (13,64)	223 -0,42 (0,85)	-0,16 [-3,01; 2,69] p = 0,9115 -0,013 [-0,24; 0,22]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Konzentration/Gedächtnis						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 80,52 (22,88)	151 79,03 (22,40)	151 -1,11 (1,21)	249 79,26 (20,88)	249 79,91 (21,85)	249 0,57 (0,95)	-1,68 [-4,63; 1,26] p = 0,2617 -0,113 [-0,31; 0,09]
Woche 52						
130 79,83 (22,72)	130 79,06 (20,12)	130 -1,27 (1,21)	223 79,28 (20,58)	223 78,75 (22,21)	223 -0,58 (0,93)	-0,69 [-3,61; 2,42] p = 0,6442 -0,049 [-0,27; 0,17]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 79,24 (20,61)	126 79,68 (19,84)	126 0,19 (1,31)	249 79,26 (20,88)	249 79,91 (21,85)	249 0,57 (0,95)	-0,38 [-3,49; 2,73] p = 0,8108 -0,025 [-0,24; 0,19]
Woche 52						
109 80,12 (19,78)	109 78,80 (20,44)	109 -0,83 (1,31)	223 79,28 (20,58)	223 78,75 (22,21)	223 -0,58 (0,93)	-0,25 [-3,34; 2,84] p = 0,8749 -0,018 [-0,25; 0,21]
Gesundheitliche Notlage						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 78,23 (26,32)	151 83,61 (22,55)	151 4,60 (1,38)	249 80,77 (24,05)	249 85,94 (22,13)	249 5,34 (1,07)	-0,74 [-4,07; 2,59] p = 0,6630 -0,044 [-0,25; 0,16]
Woche 52						
130 78,37 (25,71)	130 83,27 (23,17)	130 3,43 (1,62)	223 81,84 (23,51)	223 86,10 (21,36)	223 4,81 (1,24)	-1,38 [-5,30; 2,53] p = 0,4887 -0,075 [-0,29; 0,124]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 79,96 (26,03)	126 86,11 (20,99)	126 5,93 (1,49)	249 80,77 (24,05)	249 85,94 (22,13)	249 5,34 (1,07)	0,59 [-2,93; 4,11] p = 0,7418 0,035 [-0,18; 0,25]
Woche 52						
109 81,31 (26,17)	109 86,70 (21,47)	109 5,86 (1,75)	223 81,84 (23,51)	223 86,10 (21,36)	223 4,81 (1,24)	1,05 [-3,08; 5,18] p = 0,6178 0,057 [-0,17; 0,29]
Sexuelle Funktion						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
57 77,84 (27,98)	57 79,54 (25,43)	57 1,35 (2,49)	94 81,67 (22,11)	94 81,72 (21,53)	94 0,16 (1,97)	1,19 [-4,96; 7,34] p = 0,7035 0,063 [-0,27; 0,39]
Woche 52						
46 81,60 (27,76)	46 85,83 (20,73)	46 4,10 (2,73)	80 79,97 (23,87)	80 78,67 (25,10)	80 -1,98 (2,11)	6,08 [-0,61; 12,77] p = 0,0746 0,322 [-0,04; 0,69]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
59 81,60 (21,76)	59 77,00 (25,33)	59 -4,52 (2,46)	94 81,67 (22,11)	94 81,72 (21,53)	94 0,16 (1,97)	-4,68 [-10,75; 1,39] p = 0,1302 -0,245 [-0,57; 0,08]
Woche 52						
47 81,73 (21,85)	47 79,03 (27,97)	47 -1,68 (2,70)	80 79,97 (23,87)	80 78,67 (25,10)	80 -1,98 (2,11)	0,30 [-6,33; 6,93] p = 0,9296 0,016 [-0,34; 0,38]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Schlaf						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 62,98 (20,69)	151 63,97 (20,19)	151 1,16 (1,20)	249 63,49 (19,98)	249 63,17 (20,25)	249 -0,26 (0,94)	1,41 [-1,49; 4,31] p = 0,3400 0,095 [-0,11; 0,30]
Woche 52						
130 64,12 (20,49)	130 64,55 (18,79)	130 1,23 (1,33)	223 63,36 (20,17)	223 64,22 (20,91)	223 0,77 (1,02)	0,46 [-2,76; 3,68] p = 0,7792 0,030 [-0,19; 0,25]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 59,64 (20,05)	126 57,98 (20,61)	126 -2,77 (1,30)	249 63,49 (19,98)	249 63,17 (20,25)	249 -0,26 (0,94)	-2,52 [-5,59; 0,56] p = 0,1085 -0,171 [-0,39; 0,04]
Woche 52						
109 60,23 (20,78)	109 59,31 (21,32)	109 -1,93 (1,44)	223 63,36 (20,17)	223 64,22 (20,91)	223 0,77 (1,02)	-2,70 [-6,11; 0,71] p = 0,1203 -0,177 [-0,41; 0,05]
Einsamkeit						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 84,54 (18,01)	151 83,66 (18,70)	151 -1,21 (1,22)	249 84,29 (19,55)	249 82,89 (20,73)	249 -1,71 (0,96)	0,50 [-2,47; 3,47] p = 0,7405 0,033 [-0,17; 0,24]
Woche 52						
130 84,65 (18,50)	130 85,00 (17,32)	130 -0,04 (1,28)	223 84,09 (19,79)	223 84,08 (19,39)	223 -0,69 (0,98)	0,65 [-2,43; 3,74] p = 0,6780 0,045 [-0,17; 0,26]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 83,81 (19,93)	126 84,64 (19,46)	126 0,33 (1,32)	249 84,29 (19,55)	249 82,89 (20,73)	249 -1,71 (0,96)	2,04 [-1,10; 5,19] p = 0,2021 0,136 [-0,08; 0,35]
Woche 52						
109 82,66 (20,67)	109 82,89 (21,17)	109 -0,69 (1,38)	223 84,09 (19,79)	223 84,08 (19,39)	223 -0,69 (0,98)	0,00 [-3,26; 3,27] p = 0,9977 0,000 [-0,23; 0,23]
Hoffnungslosigkeit						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 75,72 (22,57)	151 78,15 (22,57)	151 1,71 (1,43)	249 79,95 (20,81)	249 79,61 (21,34)	249 0,47 (1,11)	1,23 [-2,23; 4,69] p = 0,4855 0,070 [-0,13; 0,27]
Woche 52						
130 77,18 (21,86)	130 78,85 (21,19)	130 2,12 (1,57)	223 80,01 (21,03)	223 78,81 (22,47)	223 -0,60 (1,21)	2,72 [-1,08; 6,51] p = 0,1608 0,151 [-0,07; 0,37]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 75,92 (22,79)	126 77,65 (22,60)	126 0,71 (1,54)	249 79,95 (20,81)	249 79,61 (21,34)	249 0,47 (1,11)	0,23 [-3,43; 3,89] p = 0,9015 0,013 [-0,20; 0,23]
Woche 52						
109 76,30 (23,90)	109 77,53 (21,94)	109 0,66 (1,70)	223 80,01 (21,03)	223 78,81 (22,47)	223 -0,60 (1,21)	1,26 [-2,76; 5,27] p = 0,5389 0,070 [-0,16; 0,30]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Stigma der Lebererkrankung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
151 82,59 (21,18)	151 85,49 (19,41)	151 2,91 (1,22)	249 84,15 (19,10)	249 85,73 (18,42)	249 2,12 (0,95)	0,78 [-2,17; 3,74] p = 0,6029 0,052 [-0,15; 0,25]
Woche 52						
130 83,67 (20,62)	130 87,37 (17,45)	130 4,14 (1,23)	223 83,59 (19,02)	223 85,31 (18,81)	223 1,94 (0,95)	2,20 [-0,79; 5,18] p = 0,1485 0,155 [-0,06; 0,37]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 80,72 (20,21)	126 81,17 (20,03)	126 -0,22 (1,32)	249 84,15 (19,10)	249 85,73 (18,42)	249 2,12 (0,95)	-2,34 [-5,47; 0,79] p = 0,1424 -0,157 [-0,37; 0,06]
Woche 52						
109 81,50 (20,34)	109 84,06 (18,94)	109 1,81 (1,34)	223 83,59 (19,02)	223 85,31 (18,81)	223 1,94 (0,95)	-0,13 [-3,29; 3,02] p = 0,9345 -0,009 [-0,24; 0,22]
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrosestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)						

In der MAESTRO-NASH Studien zeigen sich in der MMRM-Analyse des SF-LDQOL weder für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom noch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom statistisch signifikante Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-46). Abbildung 4-4 zeigt grafische Darstellung der Veränderung des Total Scores im Studienverlauf, die Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-13 die Veränderung der Domänen des SF-LDQOL.

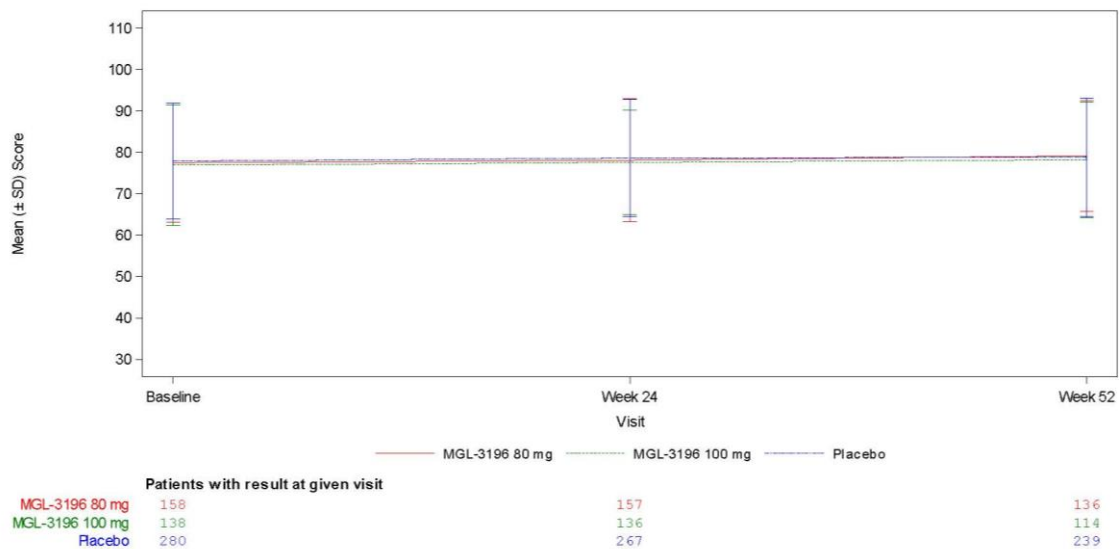


Abbildung 4-4: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Total Scores im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

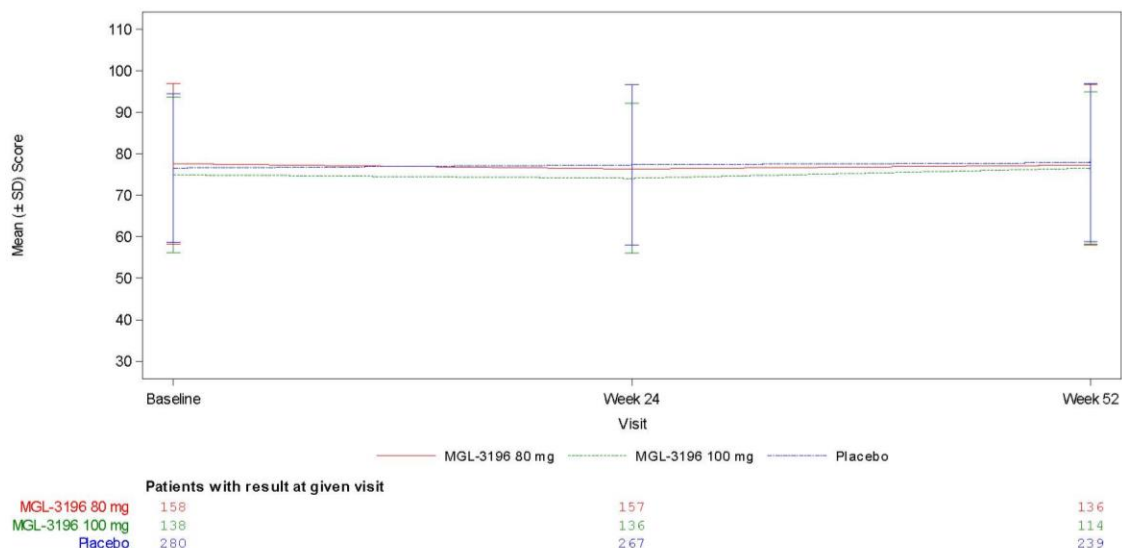


Abbildung 4-5: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Symptome der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

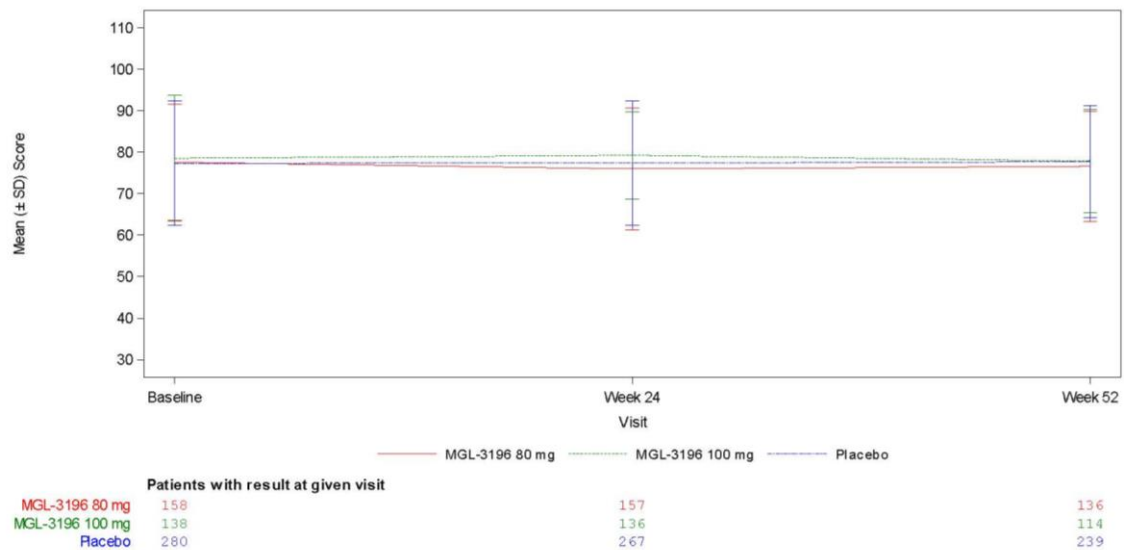


Abbildung 4-6: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Auswirkungen der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

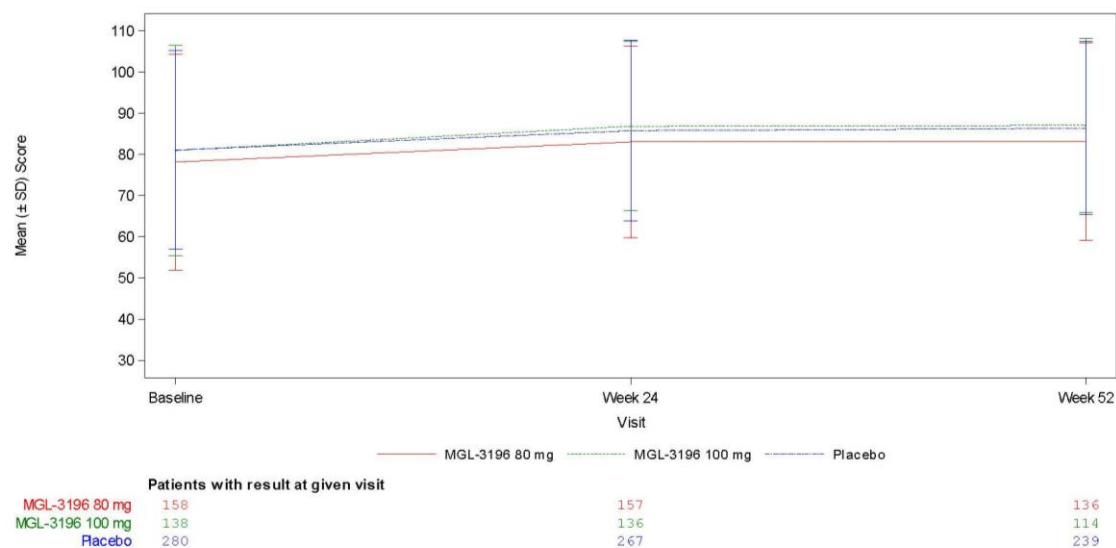


Abbildung 4-7: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: gesundheitliche Notlage im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

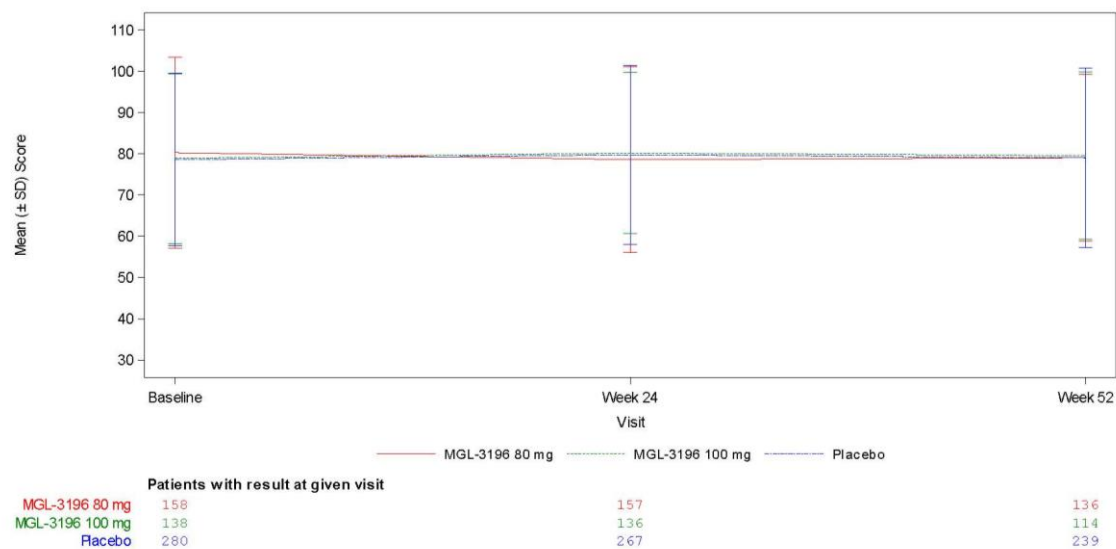


Abbildung 4-8: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Konzentration/Gedächtnis im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

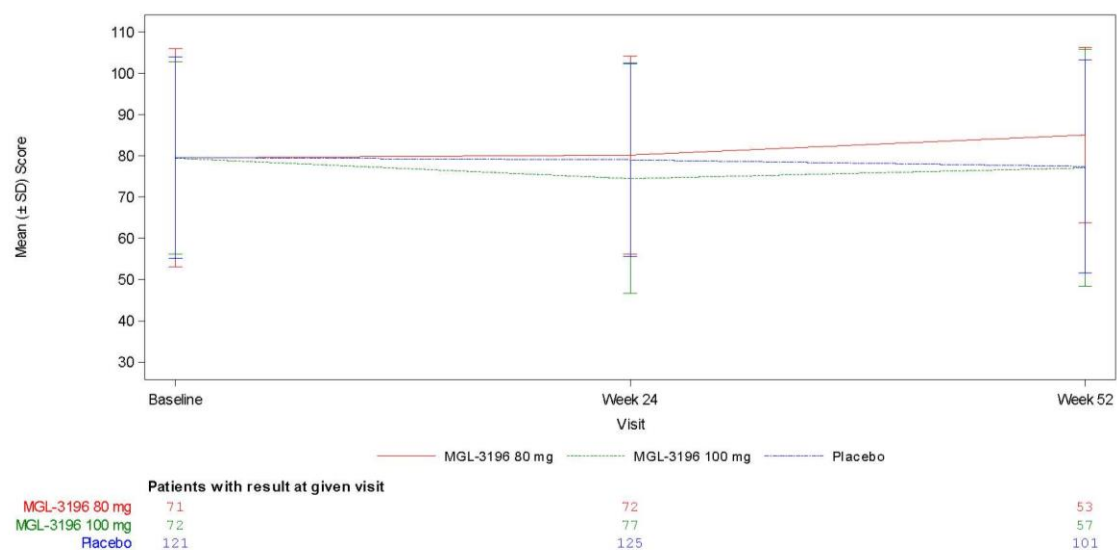


Abbildung 4-9: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: sexuelle Funktion im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

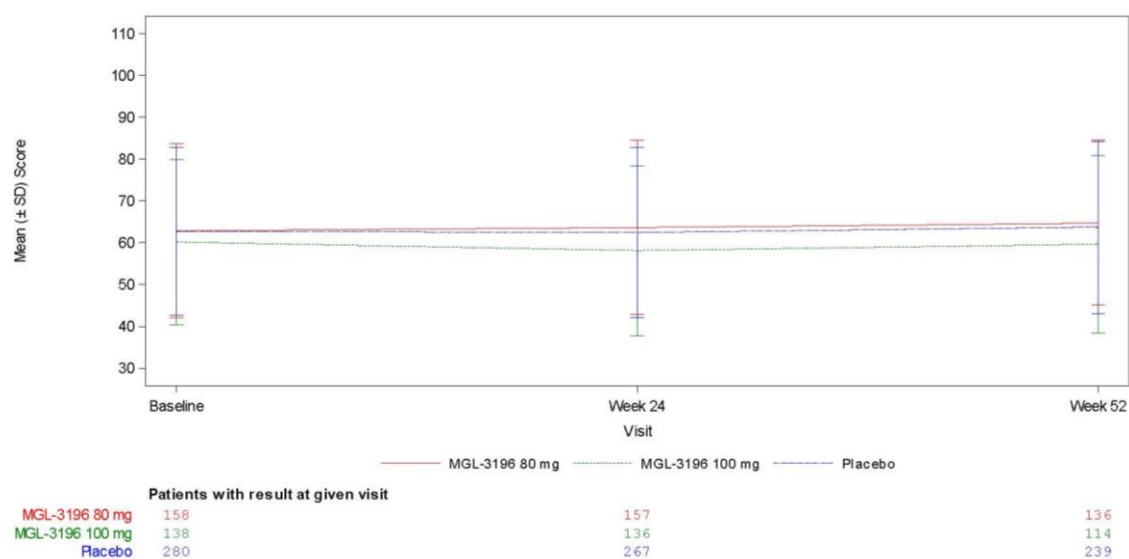


Abbildung 4-10: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Schlaf im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

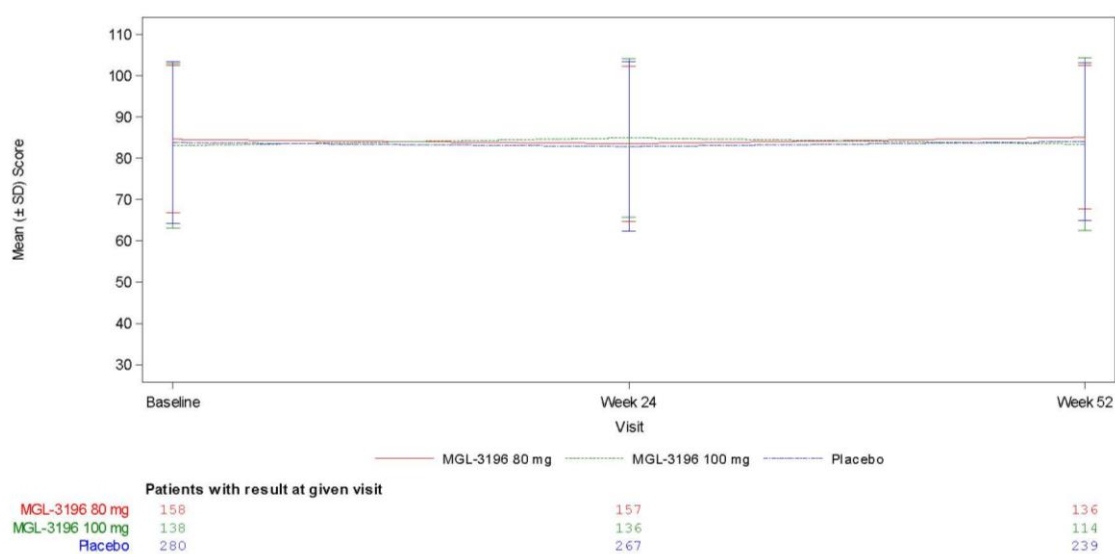


Abbildung 4-11: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Einsamkeit im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

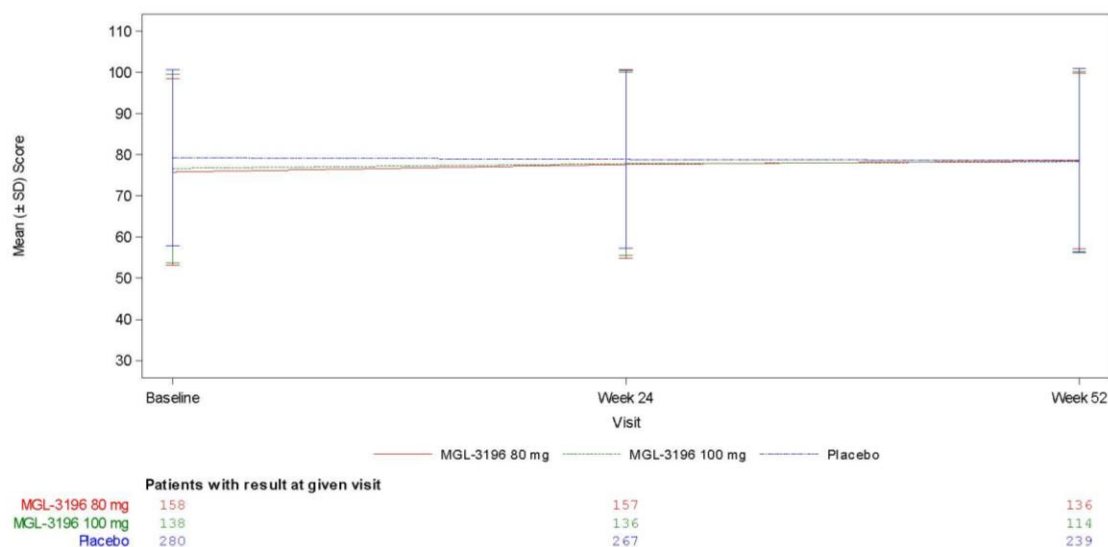


Abbildung 4-12: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Hoffnungslosigkeit im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

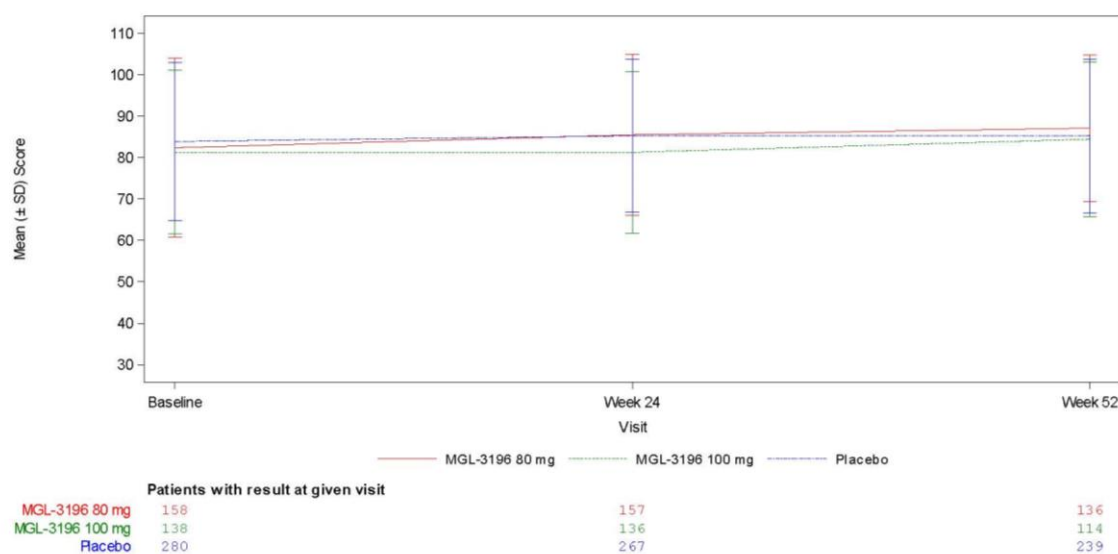


Abbildung 4-13: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Stigma der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

SF-36Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH)

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population			
MCS			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	7/167 (4,2)	160/167 (95,8)	1,36 [0,55; 3,35]; p = 0,5036 1,34 [0,57; 3,16]; p = 0,5036 -1,42 [-5,41; 2,58]; p = 0,5036
Placebo + optimierte Standardtherapie	17/303 (5,6)	286/303 (94,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	13/151 (8,6)	138/151 (91,4)	0,63 [0,30; 1,34]; p = 0,2256 0,65 [0,33; 1,31]; p = 0,2256 3,00 [-2,17; 8,17]; p = 0,2256
Placebo + optimierte Standardtherapie	17/303 (5,6)	286/303 (94,4)	
PCS			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	7/167 (4,2)	160/167 (95,8)	1,11 [0,44; 2,80]; p = 0,8295 1,10 [0,45; 2,68]; p = 0,8295 -0,43 [-4,28; 3,42]; p = 0,8295
Placebo + optimierte Standardtherapie	14/303 (4,6)	289/303 (95,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	12/151 (7,9)	139/151 (92,1)	0,56 [0,25; 1,25]; p = 0,1507 0,58 [0,28; 1,23]; p = 0,1507 3,33 [-1,59; 8,25]; p = 0,1507
Placebo + optimierte Standardtherapie	14/303 (4,6)	289/303 (95,4)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023			
a: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert.			
b: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, bei denen in Woche 52 keine Veränderung gegenüber dem Baselinewert festgestellt wurde, werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 .			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (5)			

Die Ergebnisse der binären Analyse des SF-36 sind in Tabelle 4-47 dargestellt.

In der Studie MAESTRO-NASH hatten für den MCS zu Woche 52 im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom 4,2 % der Patienten, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom 8,6 % der Patienten und im Kontrollarm 5,6 % der Patienten eine Verbesserung um $\geq 15\%$. Für den PCS hatten zu Woche 52 4,2 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 7,9 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 4,6 % der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung um $\geq 15\%$. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH)

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population						
MCS						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
150 50,72 (10,65)	150 50,32 (10,26)	150 -0,60 (0,58)	248 51,15 (9,44)	248 50,74 (10,31)	248 -0,62 (0,45)	0,02 [-1,38; 1,42] p = 0,9762 -0,003 [-0,20; 0,21]
Woche 52						
129 51,23 (10,33)	129 51,15 (9,32)	129 -0,09 (0,62)	223 51,31 (9,34)	223 51,05 (10,29)	223 -0,60 (0,47)	0,51 [-0,98; 2,00] p = 0,5030 0,072 [-0,14; 0,29]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 50,86 (11,16)	126 51,23 (10,00)	126 0,06 (0,62)	248 51,15 (9,44)	248 50,74 (10,31)	248 -0,62 (0,45)	0,68 [-0,80; 2,16] p = 0,3651 0,096 [-0,12; 0,31]
Woche 52						
109 50,85 (11,58)	109 51,44 (9,80)	109 0,35 (0,67)	223 51,31 (9,34)	223 51,05 (10,29)	223 -0,60 (0,47)	0,95 [-0,62; 2,53] p = 0,2336 0,135 [-0,09; 0,36]
PCS						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
150 47,60 (8,76)	150 47,59 (9,65)	150 0,28 (0,55)	248 47,40 (9,53)	248 47,59 (10,03)	248 0,28 (0,43)	-0,01 [-1,33; 1,32] p = 0,9939 -0,001 [-0,20; 0,20]
Woche 52						
129 47,93 (8,92)	129 48,22 (10,48)	129 0,55 (0,56)	223 47,57 (9,13)	223 48,00 (8,97)	223 0,65 (0,43)	-0,10 [-1,43; 1,24] p = 0,8862 -0,015 [-0,23; 0,20]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
126 45,12 (9,76)	126 45,35 (8,96)	126 -0,24 (0,59)	248 47,40 (9,53)	248 47,59 (10,03)	248 0,28 (0,43)	-0,52 [-1,92; 0,88] p = 0,4674 -0,078 [-0,29; 0,14]
Woche 52						
109 44,94 (9,97)	109 45,72 (9,92)	109 0,40 (0,60)	223 47,57 (9,13)	223 48,00 (8,97)	223 0,65 (0,43)	-0,25 [-1,66; 1,17] p = 0,7300 -0,039 [-0,27; 0,19]
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrotestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)						

In der MAESTRO-NASH Studien zeigen sich in der MMRM-Analyse des SF-36 weder für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom noch für den mit 100 mg Resmetirom statistisch signifikante Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-48).

Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15 zeigen die grafische Darstellung der Veränderung der Lebensqualität gemessen mittels des MCS bzw. PCS des SF-36.

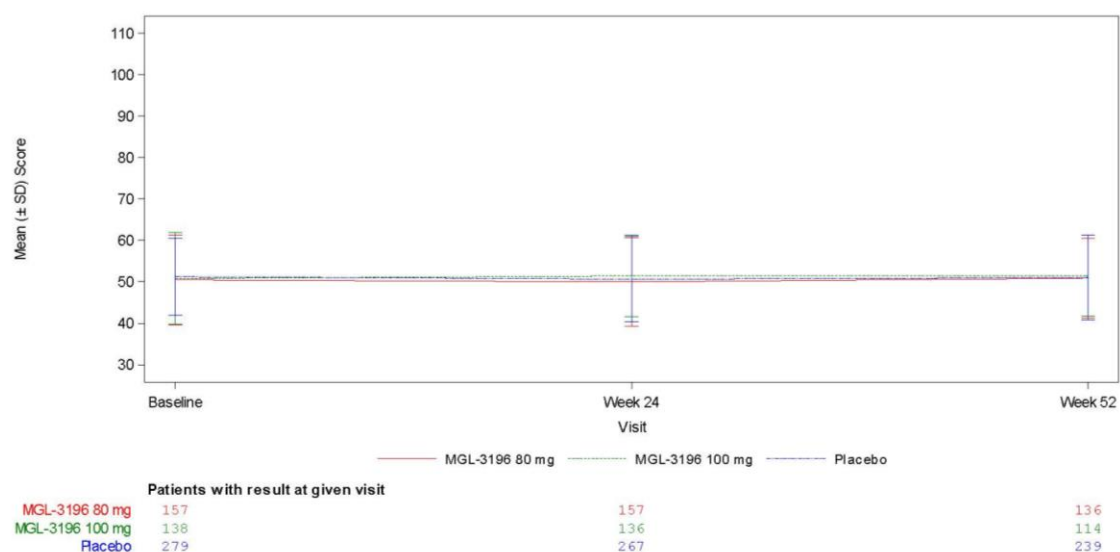


Abbildung 4-14: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: MCS im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

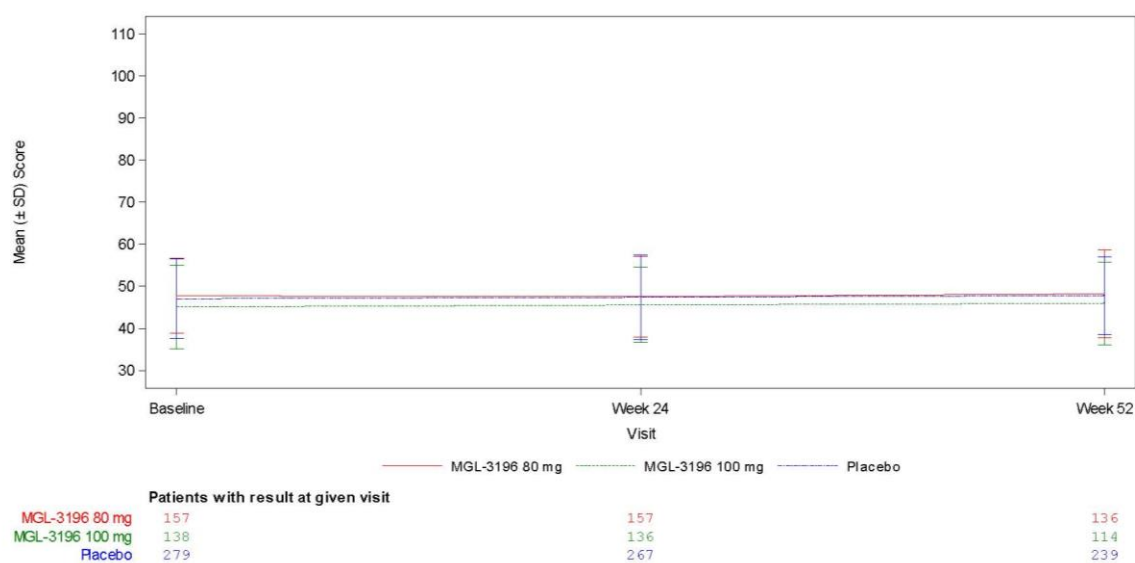


Abbildung 4-15: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: PCS im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

4.3.1.3.1.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den SF-36 pro Messzeitpunkt (MGL-3196-05)

	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 17)		Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 19)	
Zeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
MGL-3196-05 – Label-Population				
Baseline	17	17 (100,0)	19	19 (100,0)
Woche 12	17	17 (100,0)	19	19 (100,0)
Woche 36	15	17 (100,0)	19	18 (94,7)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)				

In der Studie MGL-3196-05 liegen die Rücklaufquoten des SF-36 in den beiden Behandlungsarmen für alle Messzeitpunkte über 94,7 % (Tabelle 4-49).

SF-36Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MGL-3196-05)

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MGL-3196-05 – Label-Population			
MCS			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/17 (5,9)	16/17 (94,1)	4,27 [0,43; 42,63]; p = 0,1889 3,58 [0,44; 28,97]; p = 0,1889 -15,17 [-36,64; 6,30]; p = 0,1889
Placebo + optimierte Standardtherapie	4/19 (21,1)	15/19 (78,9)	
PCS			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	3/17 (17,6)	14/17 (82,4)	0,55 [0,08; 3,76]; p = 0,5374 0,60 [0,11; 3,15]; p = 0,5374 7,12 [-15,66; 29,90]; p = 0,5374
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/19 (10,5)	17/19 (89,5)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	

Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15.05.2018

a: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert.

b: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten von Baseline und Woche 36 berücksichtigt. Patienten, bei denen in Woche 36 keine Veränderung gegenüber dem Baselinewert festgestellt wurde, werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 .

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (106)

Die Ergebnisse der binären Analyse des SF-36 sind in Tabelle 4-50 dargestellt.

In der Studie MGL-3196-05 hatten für den MCS zu Woche 36 im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom 5,9 % der Patienten und im Kontrollarm 21,1 % der Patienten eine Verbesserung um $\geq 15\%$. Für den PCS hatten 17,6 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und 10,5 % der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung um $\geq 15\%$. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MGL-3196-05)

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population						
MCS						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 12						
17 53,14 (8,81)	17 52,45 (9,00)	17 -0,22 (1,67)	19 45,71 (12,13)	19 45,76 (13,17)	19 -0,43 (1,58)	0,21 [-4,60; 5,02] 0,9296 0,030 [-0,62; 0,68]
Woche 36						
15 53,58 (8,65)	15 52,09 (6,70)	15 -0,55 (2,09)	18 46,63 (11,77)	18 47,27 (13,51)	18 -0,08 (1,89)	-0,46 [-6,34; 5,42] 0,8733 -0,056 [-0,74; 0,63]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
PCS						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 12						
17 45,48 (8,81)	17 46,98 (9,32)	17 1,26 (1,15)	19 47,91 (9,68)	19 48,48 (8,52)	19 0,78 (1,09)	0,48 [-2,74; 3,71] 0,7624 0,100 [-0,55; 0,75]
Woche 36						
15 44,85 (9,08)	15 48,35 (7,90)	15 2,47 (1,64)	18 48,41 (9,71)	18 49,53 (9,83)	18 1,37 (1,50)	1,10 [-3,45; 5,66] 0,6257 0,169 [-0,52; 0,86]
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15.05.2018 a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert und Visite als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Hinweis: Für die MMRM-Analysen wird die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge UN (Unstructure) und CS (Compound Symmetry) getestet. Wenn beide nicht konvergieren, wird das Ergebnis als NE (nicht schätzbar) dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)						

In der MGL-3961-05 Studie zeigen sich in der MMRM-Analyse des SF-36 für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-51).

Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17 zeigen die grafische Darstellung der Veränderung der Lebensqualität gemessen mittels des MCS bzw. PCS des SF-36.

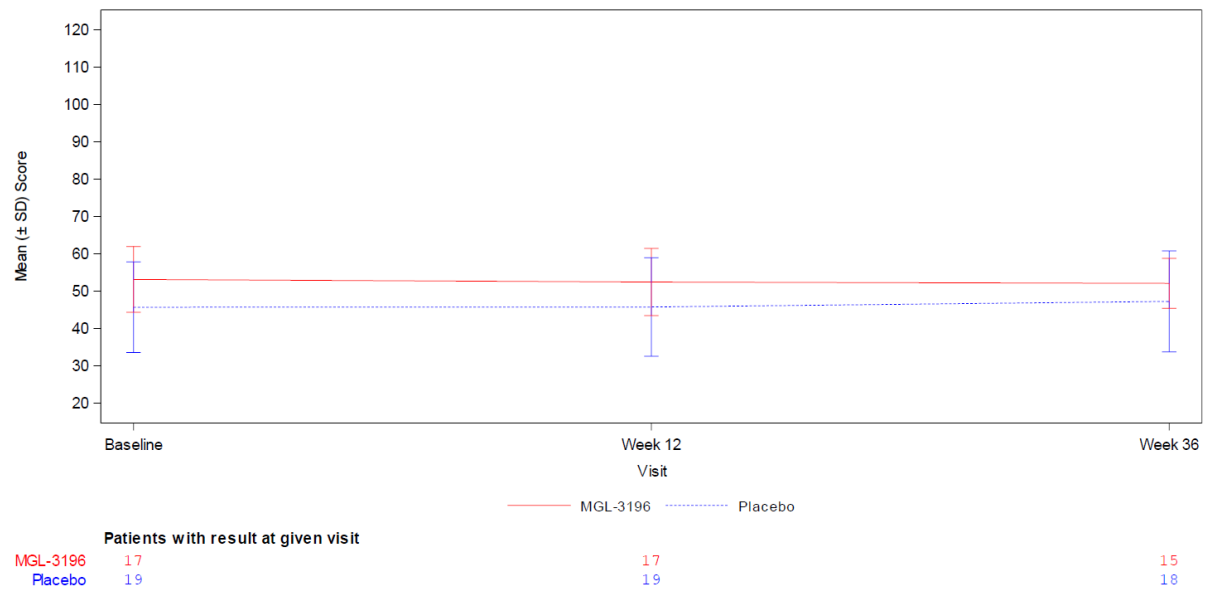


Abbildung 4-16: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: MCS im Studienverlauf (MGL-3961-05)

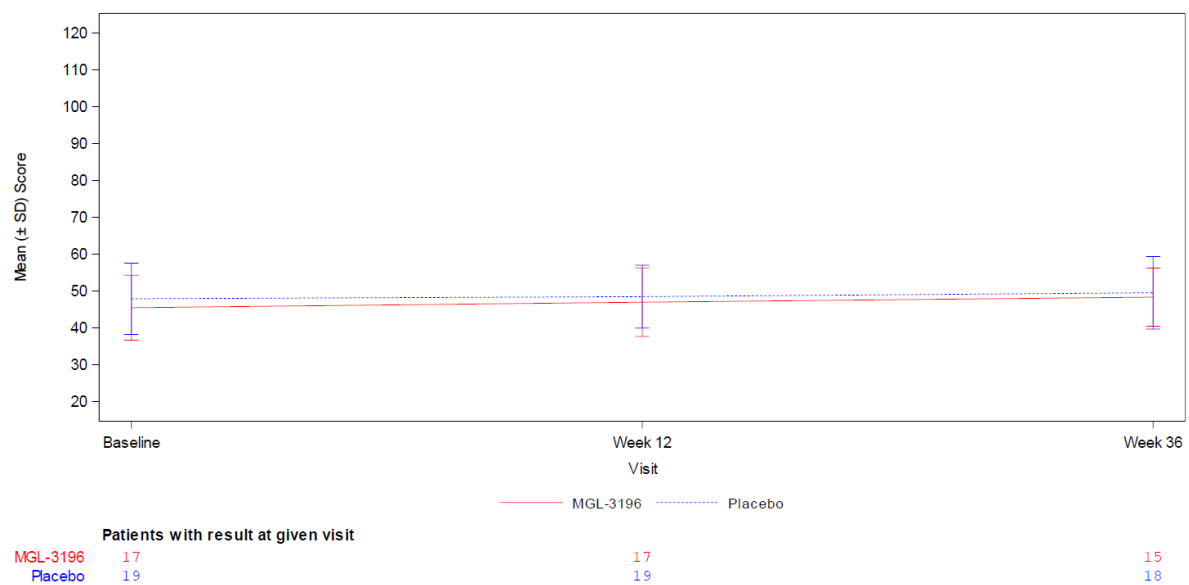


Abbildung 4-17: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: PCS im Studienverlauf (MGL-3961-05)

4.3.1.3.1.3 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für den SF-LDQOL pro Messzeitpunkt (MAESTRO-NAFLD-1)

	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 9)		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 15)		Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 28)	
Zeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)^a	Erwartet N	Erhalten n (%)^a	Erwartet N	Erhalten n (%)^a
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population						
Baseline	9	9 (100,0)	15	14 (93,3)	28	26 (92,9)
Woche 24	8	7 (87,5)	12	11 (91,7)	27	25 (92,6)
Woche 52	8	7 (87,5)	12	10 (83,3)	26	24 (92,3)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)						

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 liegen die Rücklaufquoten des SF-LDQOL mit SF-36 in den drei Behandlungsarmen für alle Messzeitpunkte über 83 % (Tabelle 4-52).

SF-LDQOLTabelle 4-53: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	Verbesserung um ≥ 15 % ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Total Score			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Symptome einer Lebererkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3057 NE [NE; NE]; p = 0,3057 -10,71 [-22,17; 0,74]; p = 0,3057
Placebo + optimierte Standardtherapie	3/28 (10,7)	25/28 (89,3)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/15 (6,7)	14/15 (93,3)	1,68 [0,16; 17,72]; p = 0,6632 1,61 [0,18; 14,14]; p = 0,6632 -4,05 [-21,09; 13,00]; p = 0,6632
Placebo + optimierte Standardtherapie	3/28 (10,7)	25/28 (89,3)	
Auswirkungen einer Lebererkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
Placebo + optimierte Standardtherapie	1/28 (3,6)	27/28 (96,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	1/28 (3,6)	27/28 (96,4)	
Konzentration/Gedächtnis			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/15 (6,7)	14/15 (93,3)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
Gesundheitliche Notlage			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
Placebo + optimierte Standardtherapie	1/28 (3,6)	27/28 (96,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	1/28 (3,6)	27/28 (96,4)	
Sexuelle Funktion			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Schlaf			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1728 NE [NE; NE]; p = 0,1728 -17,86 [-32,04; -3,67]; p = 0,1728
Placebo + optimierte Standardtherapie	5/28 (17,9)	23/28 (82,1)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,0817 NE [NE; NE]; p = 0,0817 -17,86 [-32,04; -3,67]; p = 0,0817
Placebo + optimierte Standardtherapie	5/28 (17,9)	23/28 (82,1)	
Einsamkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	2/9 (22,2)	7/9 (77,8)	0,27 [0,03; 2,27]; p = 0,2050 0,32 [0,05; 1,96]; p = 0,2050 15,08 [-13,71; 43,87]; p = 0,2050
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/28 (7,1)	26/28 (92,9)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,2891 NE [NE; NE]; p = 0,2891 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,2891
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/28 (7,1)	26/28 (92,9)	
Hoffnungslosigkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/9 (11,1)	8/9 (88,9)	1,74 [0,18; 17,22]; p = 0,6329 1,61 [0,22; 12,01]; p = 0,6329 -6,75 [-31,70; 18,21]; p = 0,6329
Placebo + optimierte Standardtherapie	5/28 (17,9)	23/28 (82,1)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/15 (6,7)	14/15 (93,3)	3,04 [0,32; 28,80]; p = 0,3128 2,68 [0,34; 20,88]; p = 0,3128 -11,19 [-30,18; 7,80]; p = 0,3128
Placebo + optimierte Standardtherapie	5/28 (17,9)	23/28 (82,1)	
Stigma der Lebererkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	2/15 (13,3)	13/15 (86,7)	NE [NE; NE]; p = 0,0478 NE [NE; NE]; p = 0,0478 13,33 [-3,87; 30,54]; p = 0,0478
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023			
a Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert.			
b: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, bei denen in Woche 52 keine Veränderung gegenüber dem Baselinewert festgestellt wurde, werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 .			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (105)			

Tabelle 4-53 zeigt die Ergebnisse der binären Analyse für den SF-LDQOL. In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 haben im Total Score keine der Patienten weder in den Behandlungsarmen noch im Kontrollarm eine Verbesserung um mindestens 15 %.

Für die Skala Stigma einer Lebererkrankung zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Resmetirom für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm (iRR [95 %-KI]: NE [NE; NE]; p = 0,0478 und RD [95 %-KI]: 13,33 [-3,87; 30,54]; p = 0,0478).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung des SF-LDQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population						
Total Score						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 80,89 (15,66)	7 82,24 (11,97)	7 1,76 (3,23)	24 86,31 (8,22)	24 84,35 (11,35)	24 -0,58 (2,59)	2,34 [-4,20; 8,87] p = 0,4736 0,191 [-0,65; 1,03]
Woche 52						
7 84,31 (14,10)	7 82,29 (19,29)	7 -0,56 (3,80)	23 86,65 (8,23)	23 83,60 (12,19)	23 -1,57 (2,83)	-0,56 [-8,24; 7,11] p = 0,7978 0,076 [-0,77; 0,92]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 87,75 (5,79)	11 84,72 (8,35)	11 -1,95 (2,85)	24 86,31 (8,22)	24 84,35 (11,35)	24 -0,58 (2,59)	-1,37 [-6,92; 4,18] p = 0,6203 -0,113 [-0,83; 0,60]
Woche 52						
10 87,57 (6,07)	10 84,58 (5,41)	10 -2,45 (3,35)	23 86,65 (8,23)	23 83,6 (12,19)	23 -1,57 (2,83)	-0,88 [-7,85; 6,10] p = 0,8012 -0,067 [-0,81; 0,68]
Symptome der Lebererkrankung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 84,77 (16,44)	7 85,71 (14,88)	7 4,43 (5,57)	24 82,64 (15,46)	24 83,19 (15,25)	24 2,79 (4,07)	1,64 [-10,05; 13,33] p = 0,7783 0,084 [-0,76; 0,93]
Woche 52						
7 90,49 (8,91)	7 85,71 (14,35)	7 0,30 (4,82)	23 83,19 (15,56)	23 85,79 (12,99)	23 5,60 (3,76)	-5,29 [-14,86; 4,27] p = 0,2698 -0,302 [-1,15; 0,55]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 85,45 (12,77)	11 88,79 (8,97)	11 6,85 (4,79)	24 82,64 (15,46)	24 83,19 (15,25)	24 2,79 (4,07)	4,07 [-6,02; 14,16] p = 0,4200 0,211 [-0,50; 0,93]
Woche 52						
10 83,99 (12,46)	10 82,00 (13,80)	10 -0,29 (4,21)	23 83,19 (15,56)	23 85,79 (12,99)	23 5,60 (3,76)	-5,88 [-14,28; 2,52] p = 0,1647 -0,341 [-1,09; 0,41]
Auswirkungen einer Lebererkrankung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 71,43 (23,01)	7 80,00 (0,00)	7 -0,28 (3,82)	24 81,67 (6,29)	24 79,17 (8,42)	24 -1,37 (2,88)	1,09 [-6,61; 8,79] p = 0,7761 0,079 [-0,76; 0,92]
Woche 52						
7 79,06 (16,06)	7 73,33 (24,03)	7 -5,62 (4,33)	23 81,17 (5,92)	23 80,87 (7,05)	23 0,73 (3,16)	-6,35 [-15,32; 2,62] p = 0,1604 -0,428 [-1,28; 0,42]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 86,67 (9,43)	11 83,63 (9,60)	11 2,57 (3,23)	24 81,67 (6,29)	24 79,17 (8,42)	24 -1,37 (2,88)	3,95 [-2,50; 10,39] p = 0,2228 0,293 [-0,42; 1,01]
Woche 52						
10 87,34 (9,67)	10 82,00 (7,07)	10 -2,77 (3,84)	23 81,17 (5,92)	23 80,87 (7,05)	23 0,73 (3,16)	-3,50 [-11,69; 4,69] p = 0,3925 -0,238 [-0,98; 0,51]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Konzentration/Gedächtnis						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 84,33 (22,77)	7 79,49 (23,86)	7 -2,02 (5,36)	24 88,81 (14,51)	24 88,30 (13,19)	24 5,89 (4,30)	-7,91 [-18,88; 3,05] p = 0,1525 -0,388 [-1,24; 0,46]
Woche 52						
7 83,04 (21,85)	7 74,11 (34,69)	7 -5,76 (6,60)	23 89,41 (14,52)	23 83,45 (19,45)	23 0,30 (4,82)	-6,06 [-20,08; 7,95] p = 0,3870 -0,268 [-1,12; 0,58]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 84,68 (20,78)	11 85,25 (16,60)	11 4,34 (4,70)	24 88,81 (14,51)	24 88,30 (13,19)	24 5,89 (4,30)	-1,55 [-10,99; 7,88] p = 0,7411 -0,078 [-0,79; 0,64]
Woche 52						
10 85,02 (21,88)	10 85,01 (17,71)	10 4,39 (5,74)	23 89,41 (14,52)	23 83,45 (19,45)	23 0,30 (4,82)	4,08 [-8,28; 16,44] p = 0,5079 0,183 [-0,56; 0,93]
Gesundheitliche Notlage						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 76,79 (35,67)	7 82,14 (36,70)	7 3,27 (5,31)	24 94,27 (12,76)	24 91,67 (14,12)	24 -1,27 (4,18)	4,55 [-6,33; 15,42] p = 0,4027 0,229 [-0,61; 1,07]
Woche 52						
7 80,36 (36,70)	7 83,93 (37,30)	7 4,06 (6,38)	23 95,11 (12,35)	23 90,22 (16,84)	23 -3,71 (4,62)	7,76 [-5,75; 21,27] p = 0,2522 0,357 [-0,49; 1,21]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 96,59 (5,84)	11 95,45 (8,43)	11 -0,28 (4,56)	24 94,27 (12,76)	24 91,67 (14,12)	24 -1,27 (4,18)	1,00 [-7,86; 9,86] p = 0,8209 0,051 [-0,66; 0,77]
Woche 52						
10 96,25 (6,04)	10 95,00 (10,54)	10 -1,83 (5,46)	23 95,11 (12,35)	23 90,22 (16,84)	23 -3,71 (4,62)	1,88 [-9,56; 13,31] p = 0,7415 0,088 [-0,65; 0,83]
Sexuelle Funktion						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
2 96,65 (4,74)	2 80,85 (15,34)	2 -17,29 (6,75)	9 91,67 (9,54)	9 89,81 (17,52)	9 -0,90 (3,00)	-16,39 [-32,31; -0,47] p = 0,0444 -1,654 [-3,33; 0,03]
Woche 52						
2 96,65 (4,74)	2 92,50 (10,61)	2 -6,80 (12,71)	8 93,74 (8,21)	8 83,54 (29,97)	8 -3,84 (5,67)	-2,96 [-32,91; 27,00] p = 0,8362 -0,164 [-1,72; 1,39]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
5 94,00 (8,22)	5 87,66 (16,65)	5 -5,22 (4,36)	9 91,67 (9,54)	9 89,81 (17,52)	9 -0,90 (3,00)	-4,32 [-15,57; 6,94] p = 0,4266 -0,436 [-1,54; 0,67]
Woche 52						
4 96,25 (7,50)	4 96,65 (3,87)	4 -6,64 (8,19)	8 93,74 (8,21)	8 83,54 (29,97)	8 -3,84 (5,67)	-2,80 [-24,01; 18,41] p = 0,7820 -0,160 [-1,36; 1,04]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Schlaf						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 57,1 (30,3)	7 59,3 (27,5)	7 -0,73 (5,02)	24 69,2 (21,5)	24 70,2 (16,9)	24 1,23 (3,99)	-1,96 [-11,83; 7,91] p = 0,6908 -0,103 [-0,95; 0,74]
Woche 52						
7 68,6 (17,5)	7 65,0 (18,5)	7 -5,62 (5,72)	23 70,9 (20,3)	23 69,1 (18,9)	23 -0,92 (4,31)	-4,35 [-16,05; 7,36] p = 0,4570 -0,216 [-1,06; 0,63]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 70,5 (8,2)	11 66,4 (15,3)	11 -3,94 (4,33)	24 69,2 (21,5)	24 70,2 (16,9)	24 1,23 (3,99)	-5,17 [-13,65; 3,30] p = 0,2241 -0,279 [-1,00; 0,44]
Woche 52						
10 71,0 (8,4)	10 64,5 (10,4)	10 -5,94 (4,99)	23 70,9 (20,3)	23 69,1 (18,9)	23 -0,92 (4,31)	-5,02 [-15,40; 5,36] p = 0,3340 -0,253 [-1,00; 0,49]
Einsamkeit						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 88,6 (14,4)	7 90,7 (10,6)	7 2,87 (6,46)	24 92,9 (10,4)	24 86,9 (17,7)	24 -3,73 (5,08)	6,60 [-6,48; 19,68] p = 0,3135 0,274 [-0,57; 1,12]
Woche 52						
7 90,0 (15,0)	7 93,6 (11,1)	7 4,89 (6,15)	23 92,6 (10,5)	23 87,6 (16,2)	23 -2,59 (4,99)	7,48 [-4,67; 19,64] p = 0,2205 0,324 [-0,53; 1,17]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 98,2 (2,5)	11 87,3 (17,2)	11 -7,53 (5,85)	24 92,9 (10,4)	24 86,9 (17,7)	24 -3,73 (5,08)	-3,80 [-15,43; 7,83] p = 0,5126 -0,159 [-0,87; 0,56]
Woche 52						
10 98,5 (2,4)	10 90,0 (17,8)	10 -4,58 (5,67)	23 92,6 (10,5)	23 87,6 (16,2)	23 -2,59 (4,99)	-1,99 [-13,11; 9,13] p = 0,7195 -0,087 [-0,83; 0,66]
Hoffnungslosigkeit						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 91,69 (11,77)	7 91,67 (12,72)	7 4,31 (5,73)	24 87,16 (19,35)	24 86,81 (22,78)	24 4,68 (4,57)	-0,37 [-11,88; 11,13] p = 0,9479 -0,017 [-0,86; 0,82]
Woche 52						
7 89,30 (13,36)	7 94,04 (7,94)	7 6,64 (5,31)	23 86,60 (19,59)	23 86,96 (18,27)	23 4,72 (4,42)	1,92 [-8,41; 12,26] p = 0,7086 0,094 [-0,75; 0,94]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 91,67 (14,91)	11 85,60 (20,11)	11 -2,26 (5,10)	24 87,16 (19,35)	24 86,81 (22,78)	24 4,68 (4,57)	-6,94 [-17,18; 3,29] p = 0,1779 -0,325 [-1,04; 0,39]
Woche 52						
10 90,84 (15,44)	10 90,84 (13,85)	10 5,05 (4,81)	23 86,60 (19,59)	23 86,96 (18,27)	23 4,72 (4,42)	0,33 [-9,00; 9,67] p = 0,9427 0,017 [-0,73; 0,76]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Stigma der Lebererkrankung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 89,30 (11,81)	7 91,99 (10,02)	7 2,27 (7,26)	24 91,94 (12,42)	24 86,21 (23,31)	24 -7,28 (5,91)	9,55 [-5,14; 24,24] p = 0,1964 0,341 [-0,50; 1,19]
Woche 52						
7 91,09 (10,11)	7 88,41 (18,20)	7 -1,87 (7,43)	23 92,13 (12,66)	23 86,71 (18,58)	23 -6,33 (6,00)	4,47 [-10,42; 19,35] p = 0,5475 0,160 [-0,69; 1,01]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 85,25 (15,63)	11 84,66 (17,54)	11 -2,26 (6,38)	24 91,94 (12,42)	24 86,21 (23,31)	24 -7,28 (5,91)	5,03 [-8,08; 18,13] p = 0,4425 0,183 [-0,53; 0,90]
Woche 52						
10 83,77 (15,65)	10 83,14 (17,45)	10 -4,45 (6,59)	23 92,13 (12,66)	23 86,71 (18,58)	23 -6,33 (6,00)	1,88 [-11,88; 15,65] p = 0,7834 0,069 [-0,67; 0,81]
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)						

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 zeigt sich in der MMRM-Analyse für den SF-LDQOL ein statisch signifikanter Unterschied für die Skala Sexuelle Funktion für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom (LSMD [95 %-KI]: -16,39 [-32,31; -0,47]; p = 0,0444; Hedges' g [95 %-KI]: -1,654 [-3,33; 0,03]) gegenüber dem Kontrollarm zu Woche 24, welcher jedoch nicht klinisch relevant ist (Tabelle 4-54).

Abbildung 4-18 zeigt die grafische Darstellung der Veränderung des Total Scores im Studienverlauf, Abbildung 4-19 bis Abbildung 4-13 zeigen die Veränderung der Domänen des SF-LDQOL.

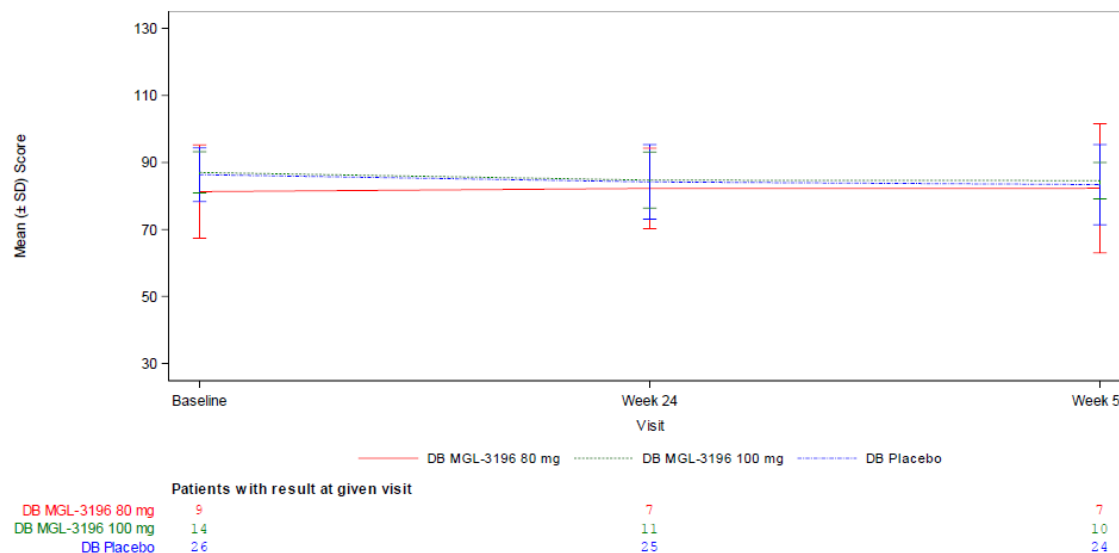


Abbildung 4-18: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Total Scores im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

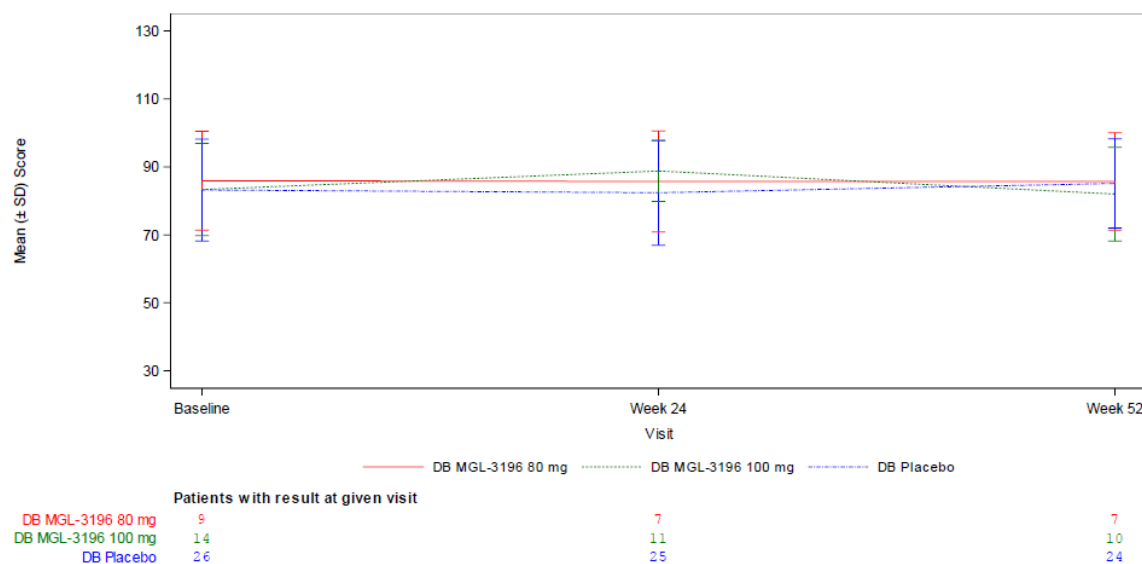


Abbildung 4-19: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Symptome der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

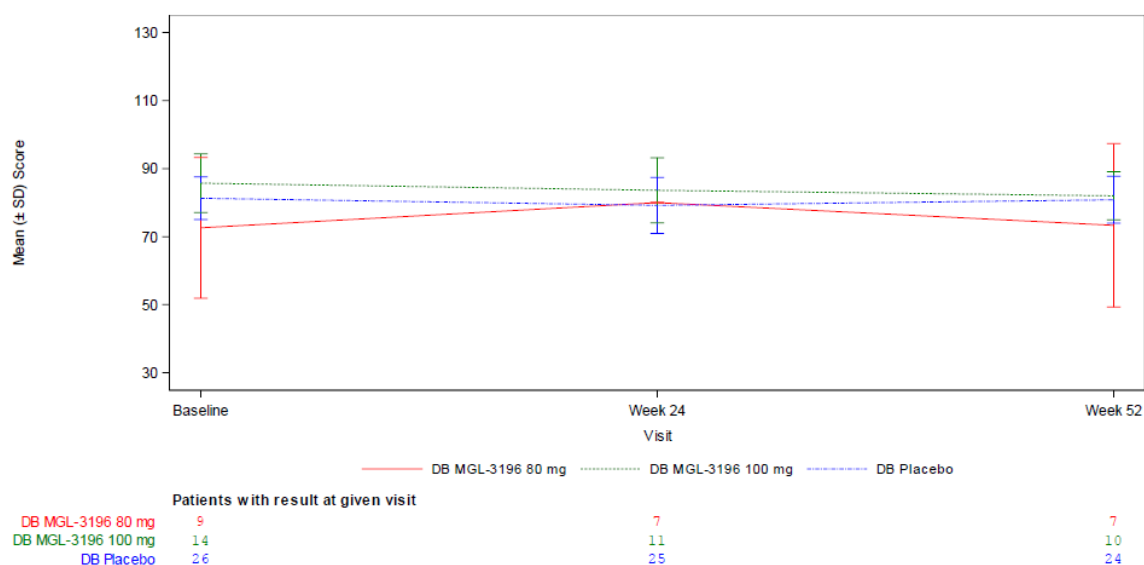


Abbildung 4-20: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Auswirkungen der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

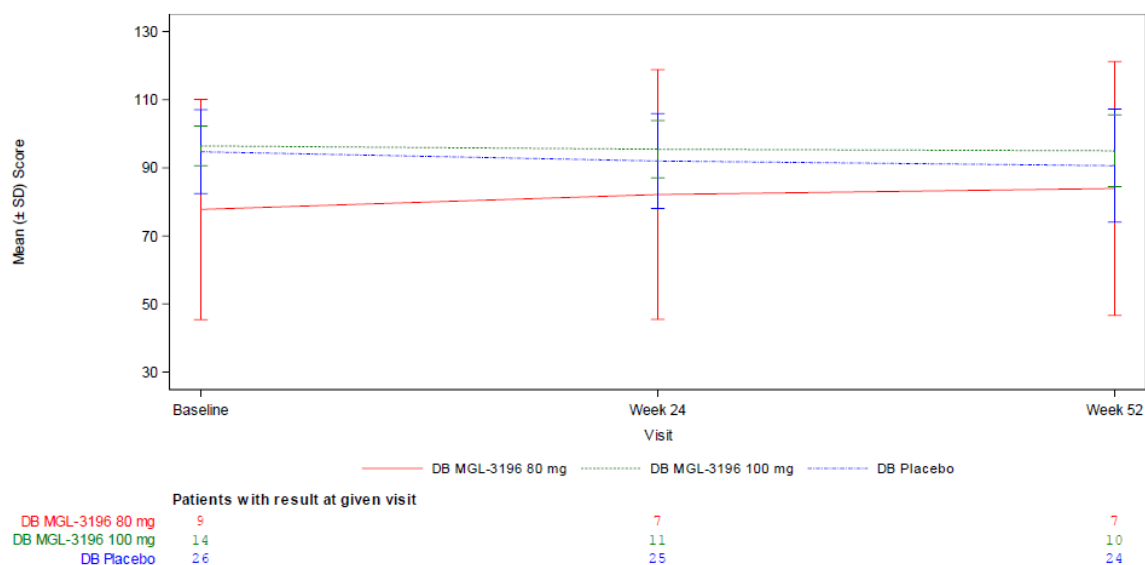


Abbildung 4-21: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Gesundheitliche Notlage im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

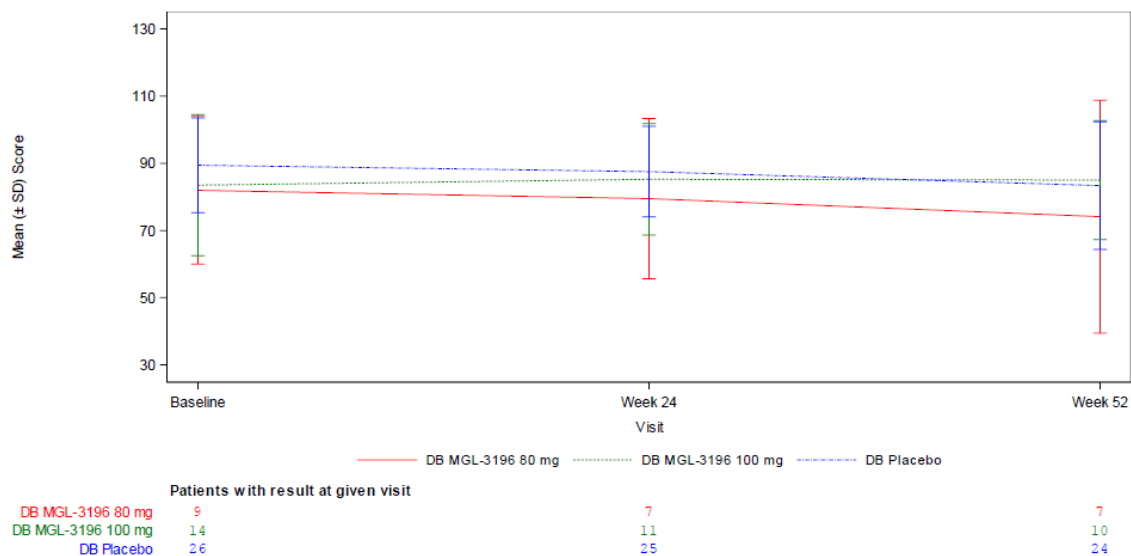


Abbildung 4-22: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Konzentration/Gedächtnis im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

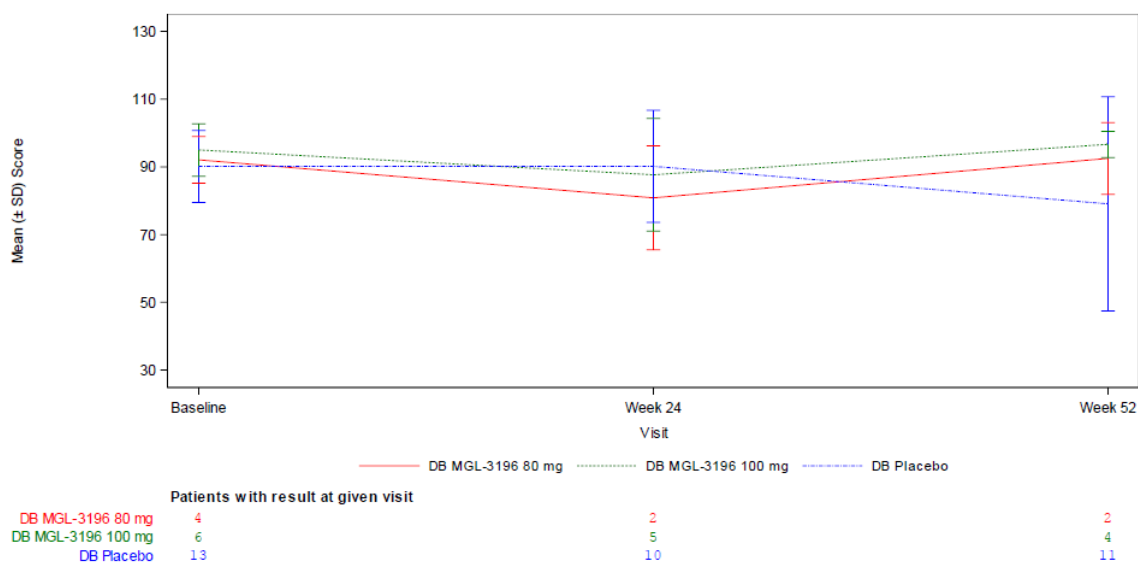


Abbildung 4-23: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: sexuelle Funktion im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

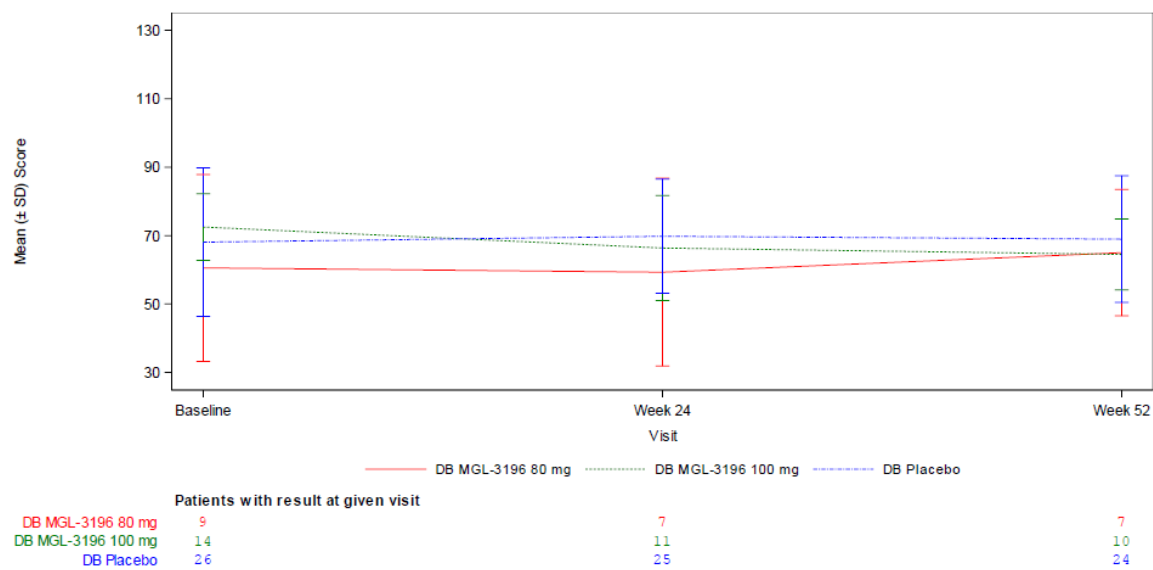


Abbildung 4-24: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Schlaf im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

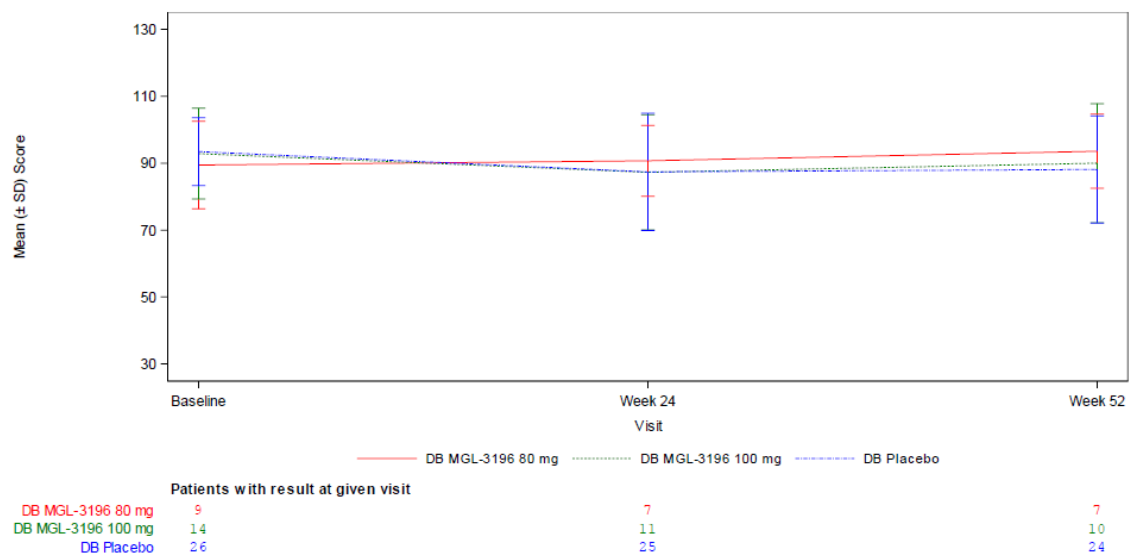


Abbildung 4-25: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Einsamkeit im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

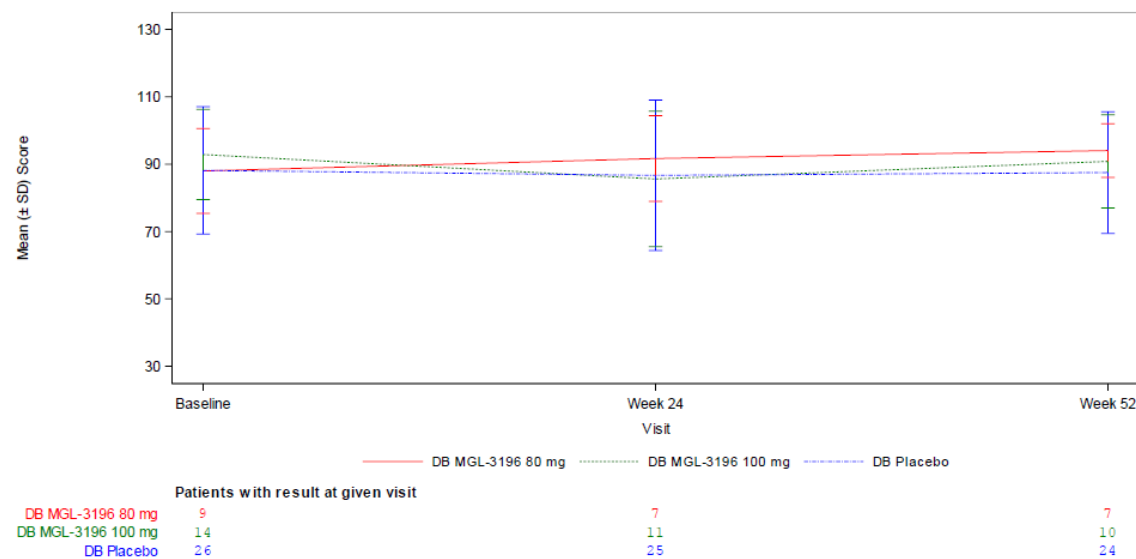


Abbildung 4-26: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Hoffnungslosigkeit im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

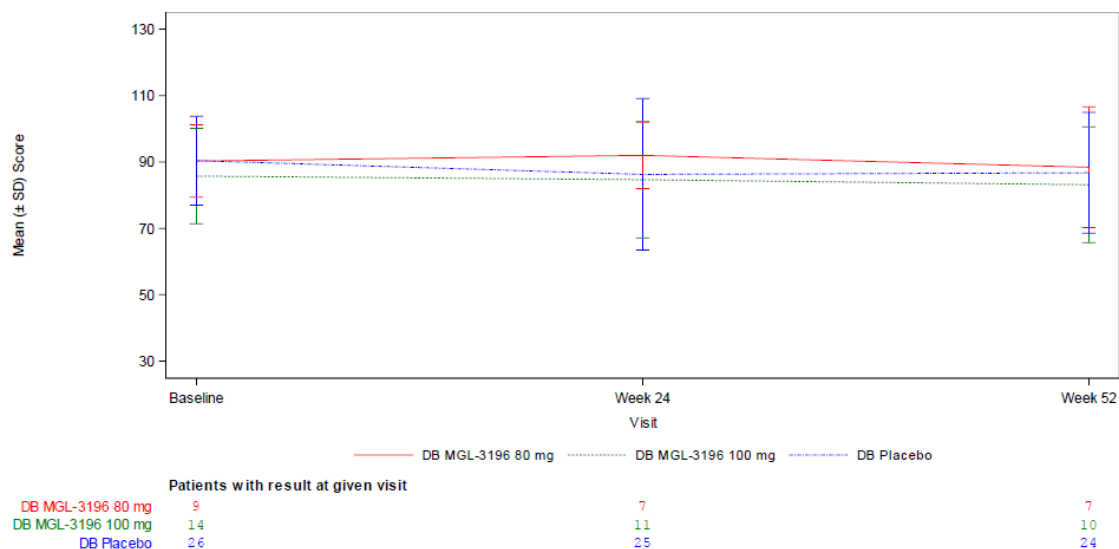


Abbildung 4-27: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-LDQOL: Stigma der Lebererkrankung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

SF-36

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
MCS			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
PCS			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4097 NE [NE; NE]; p = 0,4097 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,4097
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/28 (7,1)	26/28 (92,9)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,2891 NE [NE; NE]; p = 0,2891 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,2891
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/28 (7,1)	26/28 (92,9)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023			
a: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert.			
b: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, bei denen in Woche 52 keine Veränderung gegenüber dem Baselinewert festgestellt wurde, werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 .			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (105)			

Die Ergebnisse der binären Analyse des SF-36 sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 hatten Patienten beim MCS zu Woche 52 weder in den Behandlungsarmen noch im Kontrollarm eine Verbesserung um ≥ 15 %. Für den PCS hatten keine der Patienten in den Behandlungsarmen eine Verbesserung um ≥ 15 %, aber 7,1 % der Patienten im Kontrollarm. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population						
MCS						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 56,13 (4,26)	7 52,79 (8,98)	7 -2,87 (2,36)	24 55,12 (7,28)	24 53,97 (8,10)	24 -0,41 (1,81)	-2,46 [-7,31; 2,39] p = 0,3116 -0,286 [-1,13; 0,56]
Woche 52						
7 56,74 (3,36)	7 54,86 (6,13)	7 -1,52 (2,42)	23 55,15 (7,45)	23 54,62 (9,22)	23 0,27 (1,84)	-1,79 [-6,72; 3,14] p = 0,4665 -0,209 [-1,06; 0,64]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 56,42 (3,03)	11 55,27 (6,14)	11 -0,30 (2,06)	24 55,12 (7,28)	24 53,97 (8,10)	24 -0,41 (1,81)	0,11 [-4,07; 4,29] p = 0,9582 0,013 [-0,70; 0,73]
Woche 52						
10 56,37 (3,19)	10 54,94 (4,65)	10 -0,55 (2,13)	23 55,15 (7,45)	23 54,62 (9,22)	23 0,27 (1,84)	-0,82 [-5,19; 3,55] p = 0,7070 -0,097 [-0,84; 0,65]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
PCS						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 47,94 (8,61)	7 52,49 (7,19)	7 4,33 (2,77)	24 50,15 (8,93)	24 48,96 (10,23)	24 -0,61 (2,08)	4,94 [-0,89; 10,77] p = 0,0944 0,498 [-0,35; 1,35]
Woche 52						
7 51,24 (5,39)	7 49,70 (7,71)	7 -0,82 (2,60)	23 50,15 (9,13)	23 49,52 (8,57)	23 -0,16 (2,01)	-0,66 [-5,89; 4,57] p = 0,8004 -0,070 [-0,92; 0,78]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 50,85 (6,79)	11 50,70 (5,74)	11 0,30 (2,40)	24 50,15 (8,93)	24 48,96 (10,23)	24 -0,61 (2,08)	0,91 [-4,06; 5,88] p = 0,7140 0,093 [-0,62; 0,81]
Woche 52						
10 50,51 (7,06)	10 47,71 (9,01)	10 -2,49 (2,29)	23 50,15 (9,13)	23 49,52 (8,57)	23 -0,16 (2,01)	-2,33 [-6,97; 2,31] p = 0,3155 -0,252 [-1,00; 0,49]
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)						

In der MAESTRO-NAFLD-1 Studie zeigten sich in der MMRM-Analyse des SF-36 für keinen der Behandlungsarme statistisch signifikante Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-56).

Abbildung 4-28 und Abbildung 4-29 zeigen die grafische Darstellung der Veränderung der Lebensqualität gemessen mittels des MCS bzw. PCS des SF-36.

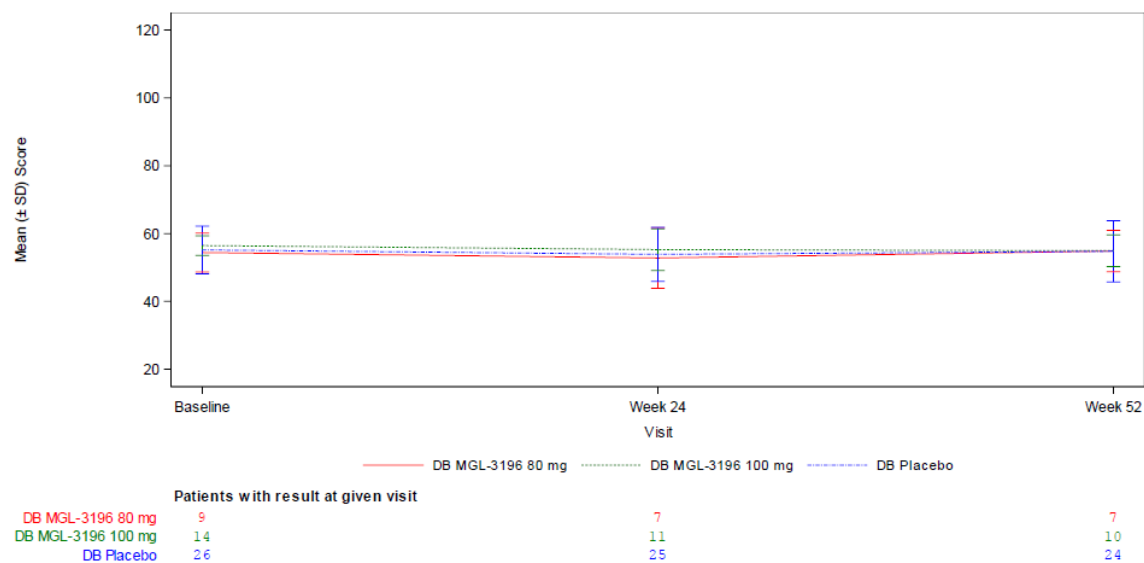


Abbildung 4-28: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: MCS im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

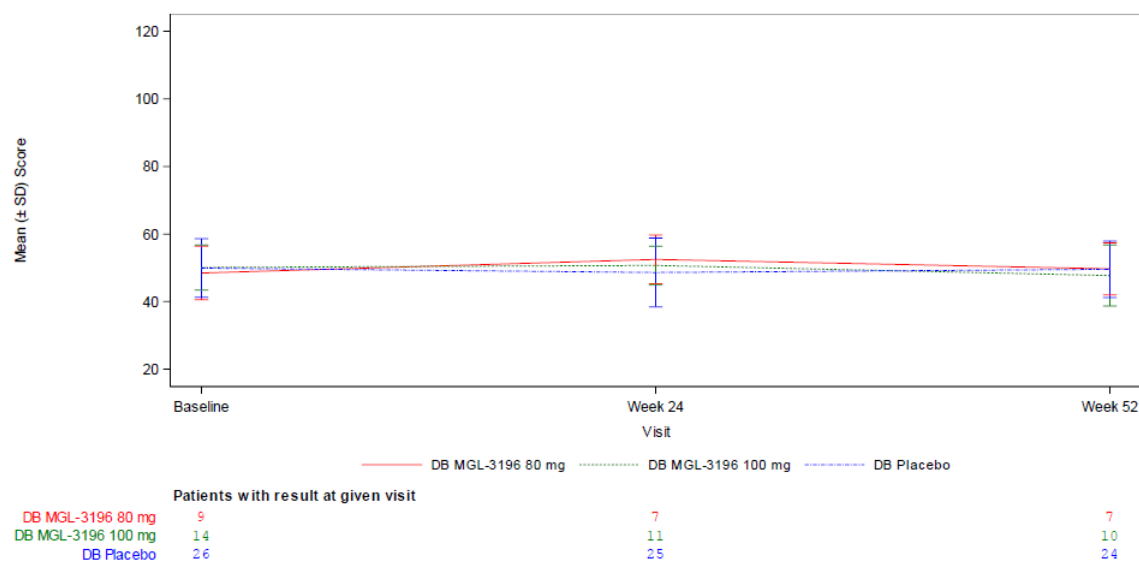


Abbildung 4-29: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: PCS im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.2 NAFLD/NASH CLDQ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung für NAFLD/NASH CLDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Operationalisierung
MAESTRO-NASH	<u>Definition:</u> Der NAFLD/NASH CLDQ ist ein patientenberichteter Fragebogen und erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischen Lebererkrankungen. Der NAFLD/NASH CLDQ besteht aus 29 Items aus sechs Domänen. • Abdominale Symptome • Aktivität/Energie • emotionale Gesundheit • Ermüdung • Systemische Symptome und • Sorgen. Der NAFLD/NASH CLDQ fragt die Patienten, wie häufig sie bestimmte Probleme erleben, die verschiedene Aspekte ihres Wohlbefindens beeinträchtigen. Zur Beantwortung der Fragen wird eine Likert-Skala verwendet, die von 1 (stärkste Beeinträchtigung, Problem tritt ständig auf) bis 7 (geringste Beeinträchtigung, Problem tritt überhaupt nicht auf) reicht. In allen Bereichen spiegeln höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand wider. Der Durchschnitt der Bereichswertungen ergibt den Gesamt-CLDQ-NASH-Wert. <u>Erhebung:</u> Im Rahmen der MAESTRO-NASH-Studie wurde der NAFLD/NASH CLDQ zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische eCRF-Datenbank übertragen <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Woche 52-mITT Population.

Studie	Operationalisierung
	<u>Analysemethode:</u> Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert. Das (inverse) OR, das (inverse) RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mit einem unadjustierten Ansatz und einem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Die LS-Mittelwerte, KI und p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrosestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.
MAESTRO-NAFLD-1	<u>Definition:</u> Der NAFLD/NASH CLDQ ist ein patientenberichteter Fragebogen und erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischen Lebererkrankungen. Der NAFLD/NASH CLDQ besteht aus 29 Items aus sechs Domänen. • Abdominale Symptome • Aktivität/Energie • emotionale Gesundheit • Ermüdung • Systemische Symptome und • Sorgen. Der NAFLD/NASH CLDQ fragt die Patienten, wie häufig sie bestimmte Probleme erleben, die verschiedene Aspekte ihres Wohlbefindens beeinträchtigen. Zur Beantwortung der Fragen wird eine Likert-Skala verwendet, die von 1 (stärkste Beeinträchtigung, Problem tritt ständig auf) bis 7 (geringste Beeinträchtigung, Problem tritt überhaupt nicht auf) reicht. In allen Bereichen spiegeln höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand wider. Der Durchschnitt der Bereichswertungen ergibt den Gesamt-CLDQ-NASH-Wert. <u>Erhebung:</u> Im Rahmen der MAESTRO-NAFLD-1-Studie wurde der NAFLD/NASH CLDQ zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische eCRF-Datenbank übertragen. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der mITT-Population.

Studie	Operationalisierung
	<u>Analysemethode:</u> Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert. Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Die LS-Mittelwerte, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: (5, 29, 31, 32, 36, 59, 91, 105)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAFLD/NASH CLDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAESTRO-NASH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAESTRO-NAFLD-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NASH-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der NAFLD/NASH CLDQ ist ein validierter Fragebogen und wurde selbst von den Patienten ausgefüllt und ist daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt NAFLD/NASH CLDQ ist somit als niedrig zu bewerten.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NAFLD-1-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der NAFLD/NASH CLDQ sind validierte Fragebögen und wurden selbst von den Patienten mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal ausgefüllt und ist daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt NAFLD/NASH-CLDQ ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NAFLD/NASH CLDQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.2.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den NAFLD/NASH CLDQ pro Messzeitpunkt – Label-Population (MAESTRO-NASH)

	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)		Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)	
Zeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
MAESTRO-NASH – Label-Population						
Baseline	167	156 (93,4)	151	136 (90,1)	303	277 (91,4)
Woche 24	161	155 (96,3)	141	136 (96,5)	289	263 (91,0)
Woche 52	149	137 (91,9)	125	113 (90,4)	270	234 (86,7)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Quelle: (5)						

In der Studie MAESTRO-NASH liegen die Rücklaufquoten des NAFLD/NASH CLDQ in den drei Behandlungsarmen für alle Messzeitpunkte über 86 % (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH)

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Total Score			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	11/167 (6,6)	156/167 (93,4)	1,30 [0,64; 2,77]; p = 0,4423 1,30 [0,66; 2,57]; p = 0,4423 -1,99 [-6,90; 2,92]; p = 0,4423
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/303 (8,6)	277/303 (91,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	11/151 (7,3)	140/151 (92,7)	1,19 [0,57; 2,49]; p = 0,6344 1,18 [0,60; 2,32]; p = 0,6344 -1,30 [-6,50; 3,91]; p = 0,6344
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/303 (8,6)	277/303 (91,4)	
Abdominale Symptome			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	31/167 (18,6)	136/167 (81,4)	0,95 [0,58; 1,55]; p = 0,8416 0,96 [0,64; 1,43]; p = 0,8416 0,74 [-6,56; 8,04]; p = 0,8416
Placebo + optimierte Standardtherapie	54/303 (17,8)	249/303 (82,2)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	17/151 (11,3)	134/151 (88,7)	1,71 [0,95; 3,07]; p = 0,0697 1,58 [0,95; 2,63]; p = 0,0697 -6,56 [-13,20; 0,07]; p = 0,0697
Placebo + optimierte Standardtherapie	54/303 (17,8)	249/303 (82,2)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Aktivität			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18/167 (10,8)	149/167 (89,2)	0,68 [0,36; 1,30]; p = 0,2411 0,70 [0,39; 1,27]; p = 0,2411 3,19 [-2,38; 8,76]; p = 0,2411
Placebo + optimierte Standardtherapie	23/303 (7,6)	280/303 (92,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	16/151 (10,6)	135/151 (89,4)	0,69 [0,35; 1,35]; p = 0,2816 0,72 [0,39; 1,32]; p = 0,2816 3,01 [-2,74; 8,75]; p = 0,2816
Placebo + optimierte Standardtherapie	23/303 (7,6)	280/303 (92,4)	
Emotionale Gesundheit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	19/167 (11,4)	148/167 (88,6)	0,73 [0,39; 1,37]; p = 0,3241 0,75 [0,43; 1,32]; p = 0,3241 2,80 [-2,96; 8,55]; p = 0,3241
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/303 (8,6)	277/303 (91,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	14/151 (9,3)	137/151 (90,7)	0,92 [0,46; 1,82]; p = 0,8068 0,93 [0,50; 1,72]; p = 0,8068 0,69 [-4,91; 6,29]; p = 0,8068
Placebo + optimierte Standardtherapie	26/303 (8,6)	277/303 (91,4)	
Ermüdung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15/167 (9,0)	152/167 (91,0)	1,45 [0,77; 2,73]; p = 0,2430 1,40 [0,79; 2,46]; p = 0,2430 -3,56 [-9,28; 2,16]; p = 0,2430
Placebo + optimierte Standardtherapie	38/303 (12,5)	265/303 (87,5)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	21/151 (13,9)	130/151 (86,1)	0,89 [0,50; 1,57]; p = 0,6834 0,90 [0,55; 1,48]; p = 0,6834 1,37 [-5,29; 8,03]; p = 0,6834
Placebo + optimierte Standardtherapie	38/303 (12,5)	265/303 (87,5)	
Systemische Symptome			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	8/167 (4,8)	159/167 (95,2)	2,02 [0,90; 4,55]; p = 0,0825 1,93 [0,90; 4,14]; p = 0,0825 -4,45 [-9,05; 0,15]; p = 0,0825
Placebo + optimierte Standardtherapie	28/303 (9,2)	275/303 (90,8)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	12/151 (7,9)	139/151 (92,1)	1,18 [0,58; 2,39]; p = 0,6468 1,16 [0,61; 2,22]; p = 0,6468 -1,29 [-6,70; 4,11]; p = 0,6468
Placebo + optimierte Standardtherapie	28/303 (9,2)	275/303 (90,8)	
Sorgen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	31/167 (18,6)	136/167 (81,4)	0,93 [0,57; 1,52]; p = 0,7717 0,94 [0,63; 1,41]; p = 0,7717 1,07 [-6,21; 8,36]; p = 0,7717
Placebo + optimierte Standardtherapie	53/303 (17,5)	250/303 (82,5)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	26/151 (17,2)	125/151 (82,8)	1,02 [0,61; 1,17]; p = 0,9423 1,02 [0,66; 1,56]; p = 0,9423 -0,27 [-7,66; 7,11]; p = 0,9423
Placebo + optimierte Standardtherapie	53/303 (17,5)	250/303 (82,5)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023			
a: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert.			
b: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 .			
Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (5)			

Tabelle 4-60 zeigt Ergebnisse der binären Analyse des NAFLD/NASH CLDQ.

Insgesamt hatten in der MAESTRO-NASH Studie zu Woche 52 6,6 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, 7,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und 8,6 % der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um $\geq 15\%$ (Total Score). Für den NAFLD/NASH CLDQ war der Anteil an Respondern zwischen den drei Studienarmen für die Domänen ähnlich verteilt. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NASH)

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population						
Total Score						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
147 5,22 (1,18)	147 5,30 (1,16)	147 0,08 (0,06)	244 5,26 (1,11)	244 5,37 (1,09)	244 0,12 (0,04)	-0,04 [-0,17; 0,10] p = 0,5757 -0,057 [-0,26; 0,15]
Woche 52						
128 5,29 (1,17)	128 5,34 (1,16)	128 0,05 (0,06)	217 5,32 (1,09)	217 5,38 (1,10)	217 0,09 (0,04)	-0,04 [-0,18; 0,10] p = 0,5988 -0,057 [-0,28; 0,16]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
125 5,27 (1,13)	125 5,25 (1,04)	125 -0,02 (0,06)	244 5,26 (1,11)	244 5,37 (1,09)	244 0,12 (0,04)	-0,14 [-0,28; 0,00] p = 0,0541 -0,206 [-0,42; 0,01]
Woche 52						
106 5,29 (1,14)	106 5,29 (1,03)	106 0,01 (0,06)	217 5,32 (1,09)	217 5,38 (1,10)	217 0,09 (0,04)	-0,08 [-0,22; 0,07] p = 0,2993 -0,120 [-0,35; 0,11]
Abdominale Symptome						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
147 5,29 (1,63)	147 5,39 (1,47)	147 0,09 (0,09)	244 5,30 (1,51)	244 5,50 (1,41)	244 0,20 (0,07)	-0,11 [-0,32; 0,11] p = 0,3265 -0,100 [-0,30; 0,11]
Woche 52						
128 5,37 (1,59)	128 5,50 (1,51)	128 0,13 (0,09)	217 5,36 (1,46)	217 5,46 (1,39)	217 0,14 (0,07)	-0,01 [-0,24; 0,22] p = 0,9239 -0,010 [-0,23; 0,21]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
125 5,54 (1,40)	125 5,44 (1,49)	125 -0,03 (0,10)	244 5,30 (1,51)	244 5,50 (1,41)	244 0,20 (0,07)	-0,23 [-0,46; 0,00] p = 0,0492 -0,211 [-0,43; 0,00]
Woche 52						
106 5,65 (1,33)	106 5,58 (1,30)	106 0,01 (0,10)	217 5,36 (1,46)	217 5,46 (1,39)	217 0,14 (0,07)	-0,12 [-0,37; 0,12] p = 0,3159 -0,116 [-0,35; 0,12]
Aktivität						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
147 5,27 (1,40)	147 5,27 (1,45)	147 -0,01 (0,07)	244 5,45 (1,36)	244 5,53 (1,32)	244 0,09 (0,06)	-0,11 [-0,29; 0,07] p = 0,2487 -0,117 [-0,32; 0,09]
Woche 52						
128 5,35 (1,37)	128 5,31 (1,51)	128 -0,05 (0,08)	217 5,54 (1,29)	217 5,44 (1,39)	217 -0,05 (0,06)	0,00 [-0,20; 0,20] p = 0,9936 0,001 [-0,22; 0,22]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
125 5,35 (1,32)	125 5,40 (1,25)	125 0,03 (0,08)	244 5,45 (1,36)	244 5,53 (1,32)	244 0,09 (0,06)	-0,07 [-0,26; 0,12] p = 0,4909 -0,074 [-0,29; 0,14]
Woche 52						
106 5,36 (1,34)	106 5,32 (1,26)	106 -0,03 (0,09)	217 5,54 (1,29)	217 5,44 (1,39)	217 -0,05 (0,06)	0,02 [-0,19; 0,24] p = 0,8381 0,024 [-0,21; 0,26]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Emotionale Gesundheit						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
147 5,35 (1,24)	147 5,44 (1,23)	147 0,07 (0,07)	244 5,42 (1,22)	244 5,46 (1,23)	244 0,04 (0,05)	0,04 [-0,12; 0,20] p = 0,6397 0,048 [-0,16; 0,25]
Woche 52						
128 5,43 (1,22)	128 5,44 (1,11)	128 0,00 (0,07)	217 5,48 (1,23)	217 5,49 (1,24)	217 0,01 (0,05)	-0,02 [-0,18; 0,14] p = 0,8394 -0,022 [-0,24; 0,20]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
125 5,38 (1,31)	125 5,31 (1,24)	125 -0,09 (0,07)	244 5,42 (1,22)	244 5,46 (1,23)	244 0,04 (0,05)	-0,13 [-0,29; 0,04] p = 0,1457 -0,156 [-0,37; 0,06]
Woche 52						
106 5,39 (1,36)	106 5,41 (1,21)	106 0,02 (0,07)	217 5,48 (1,23)	217 5,49 (1,24)	217 0,01 (0,05)	0,01 [-0,16; 0,18] p = 0,9259 0,011 [-0,22; 0,24]
Ermüdung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
147 4,75 (1,49)	147 4,75 (1,50)	147 0,03 (0,08)	244 4,65 (1,45)	244 4,70 (1,46)	244 0,04 (0,06)	-0,01 [-0,21; 0,19] p = 0,9337 -0,008 [-0,21; 0,20]
Woche 52						
128 4,79 (1,50)	128 4,81 (1,51)	128 0,03 (0,09)	217 4,70 (1,42)	217 4,72 (1,44)	217 0,03 (0,07)	0,00 [-0,21; 0,21] p = 0,9973 0,000 [-0,22; 0,22]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
125 4,62 (1,47)	125 4,52 (1,38)	125 -0,13 (0,09)	244 4,65 (1,45)	244 4,70 (1,46)	244 0,04 (0,06)	-0,17 [-0,39; 0,04] p = 0,1050 -0,174 [-0,39; 0,04]
Woche 52						
106 4,64 (1,49)	106 4,55 (1,45)	106 -0,09 (0,10)	217 4,70 (1,42)	217 4,72 (1,44)	217 0,03 (0,07)	-0,12 [-0,35; 0,10] p = 0,2914 -0,122 [-0,35; 0,11]
Systemische Symptome						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
147 5,15 (1,26)	147 5,14 (1,25)	147 0,02 (0,07)	244 5,13 (1,22)	244 5,13 (1,26)	244 0,02 (0,05)	0,00 [-0,16; 0,16] p = 0,9828 -0,002 [-0,21; 0,20]
Woche 52						
128 5,24 (1,22)	128 5,10 (1,30)	128 -0,10 (0,07)	217 5,13 (1,24)	217 5,13 (1,34)	217 0,04 (0,05)	-0,14 [-0,31; 0,03] p = 0,1114 -0,173 [-0,39; 0,05]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
125 5,11 (1,23)	125 4,96 (1,21)	125 -0,15 (0,07)	244 5,13 (1,22)	244 5,13 (1,26)	244 0,02 (0,05)	-0,17 [-0,34; 0,00] p = 0,0454 -0,215 [-0,43; 0,00]
Woche 52						
106 5,11 (1,21)	106 5,00 (1,22)	106 -0,12 (0,08)	217 5,13 (1,24)	217 5,13 (1,34)	217 0,04 (0,05)	-0,16 [-0,34; 0,02] p = 0,0837 -0,200 [-0,43; 0,03]

Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Sorgen						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
147 5,50 (1,40)	147 5,79 (1,35)	147 0,27 (0,08)	244 5,60 (1,39)	244 5,91 (1,34)	244 0,32 (0,06)	-0,05 [-0,23; 0,13] p = 0,5949 -0,054 [-0,26; 0,15]
Woche 52						
128 5,57 (1,42)	128 5,89 (1,31)	128 0,29 (0,08)	217 5,68 (1,36)	217 6,01 (1,26)	217 0,35 (0,06)	-0,06 [-0,26; 0,14] p = 0,5582 -0,064 [-0,28; 0,15]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
125 5,55 (1,52)	125 5,83 (1,34)	125 0,27 (0,08)	244 5,60 (1,39)	244 5,91 (1,34)	244 0,32 (0,06)	-0,06 [-0,25; 0,14] p = 0,5757 -0,060 [-0,28; 0,16]
Woche 52						
106 5,57 (1,55)	106 5,94 (1,38)	106 0,36 (0,09)	217 5,68 (1,36)	217 6,01 (1,26)	217 0,35 (0,06)	0,01 [-0,20; 0,23] p = 0,9160 0,012 [-0,22; 0,24]
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrosestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)						

In der Studie MAESTRO-NASH zeigt sich für den NAFLD/NASH CLDQ ein statistisch signifikanter Unterschied für die Skala Abdominale Symptome für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom (LSMD [95 %-KI]: -0,23 [-0,46; 0,00]; $p = 0,0492$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,211 [-0,43; 0,00]) gegenüber dem Kontrollarm zu Woche 24, welcher jedoch nicht klinisch relevant ist (Tabelle 4-61). Ebenfalls zeigt sich für die Skala Systemische Symptome für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber den Kontrollarm (-0,17 [-0,34; 0,00]; $p = 0,0454$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,215 [-0,43; 0,00]), welcher klinisch nicht relevant ist.

Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-36 zeigen die Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ Total Scores und der Subdomänen im Studienverlauf.

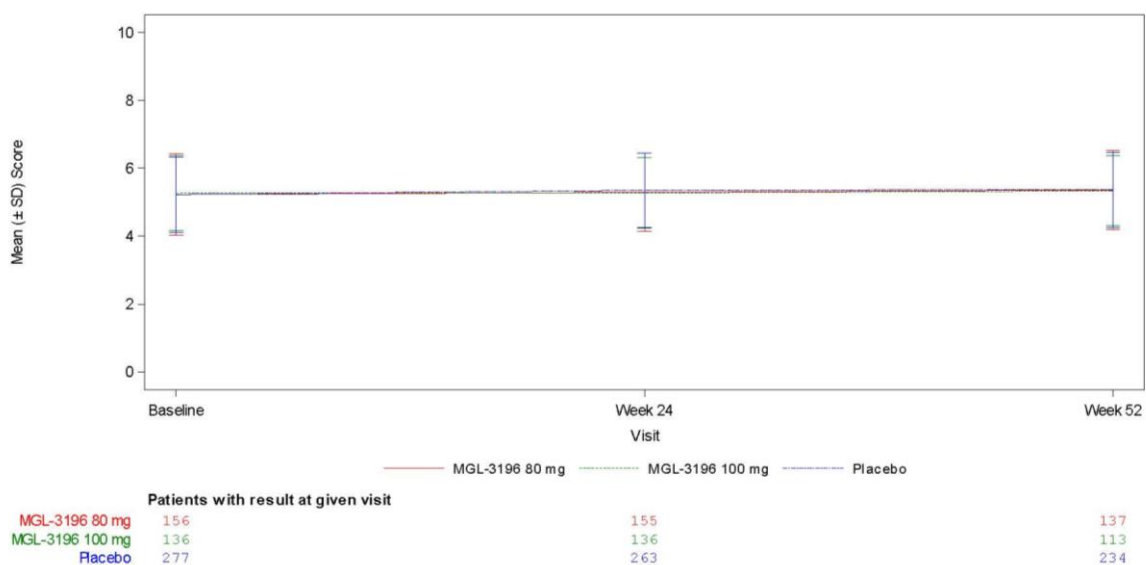


Abbildung 4-30: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Total Score im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

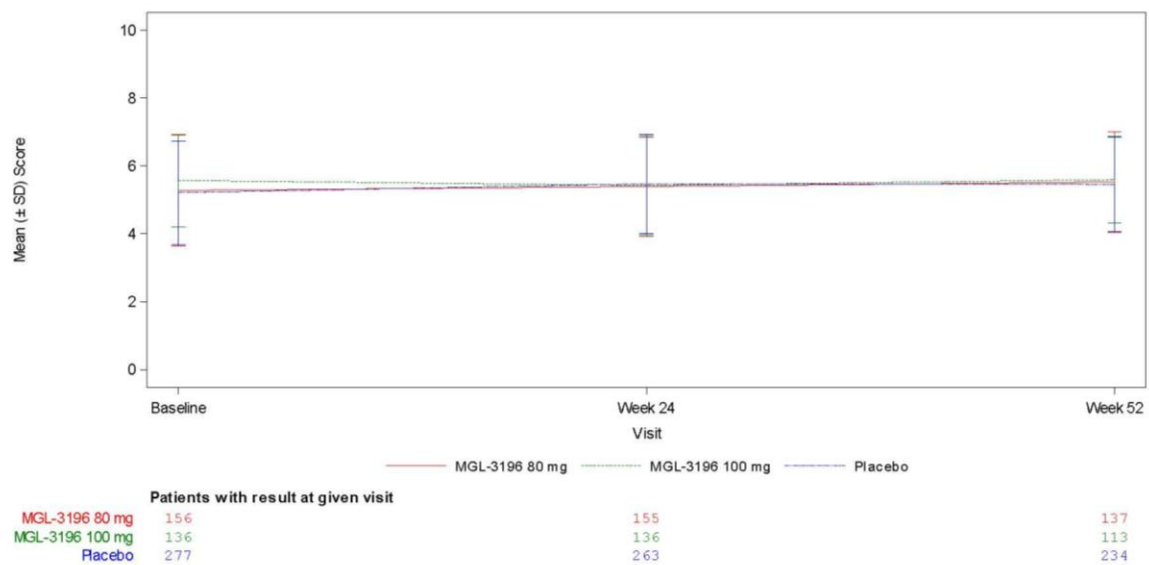


Abbildung 4-31: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Abdominale Symptome im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

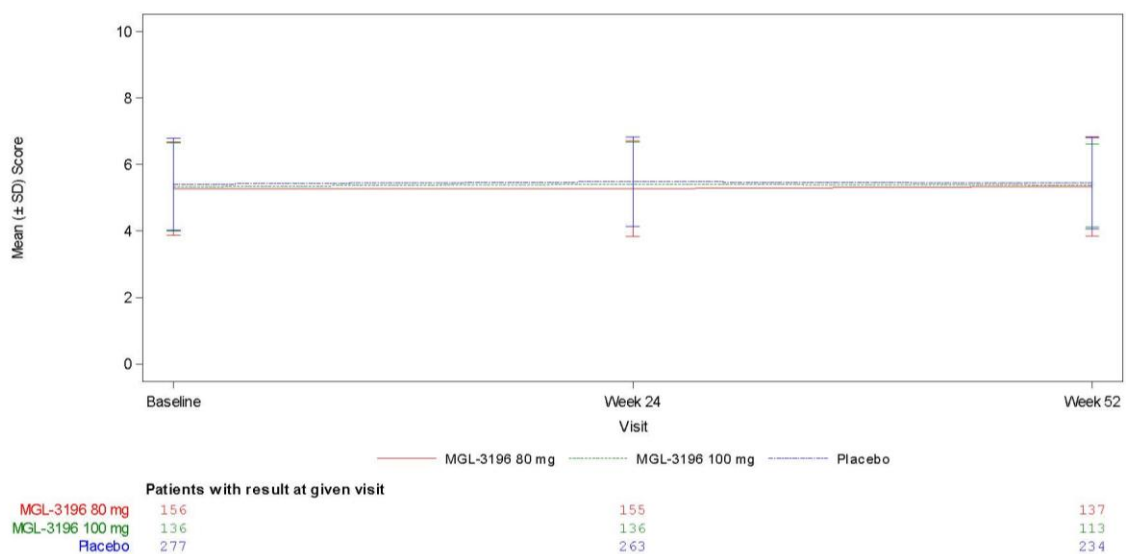


Abbildung 4-32: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Aktivität im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

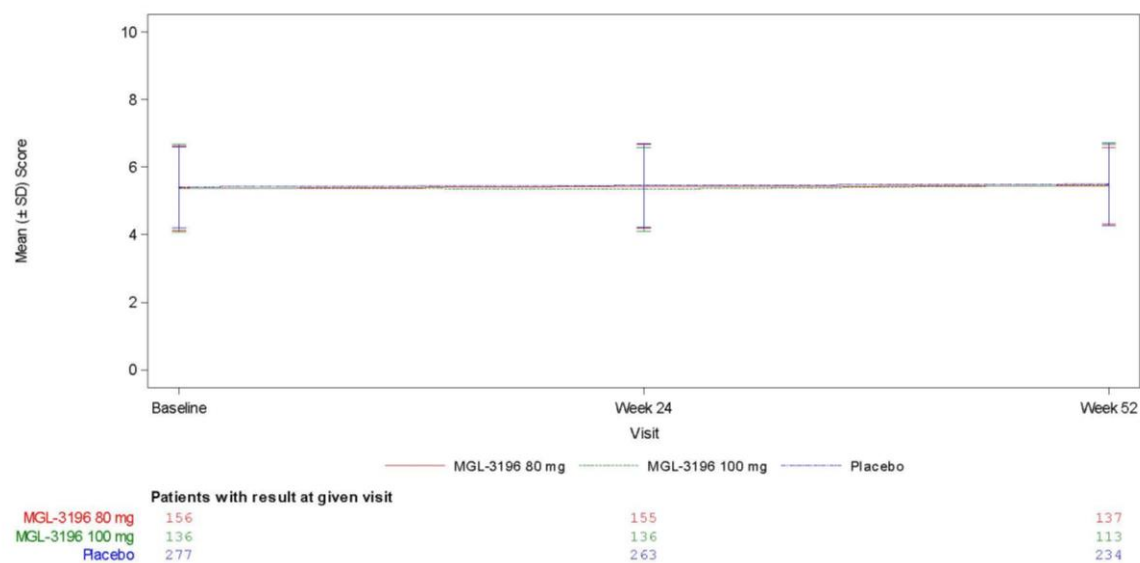


Abbildung 4-33: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Emotionale Gesundheit im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

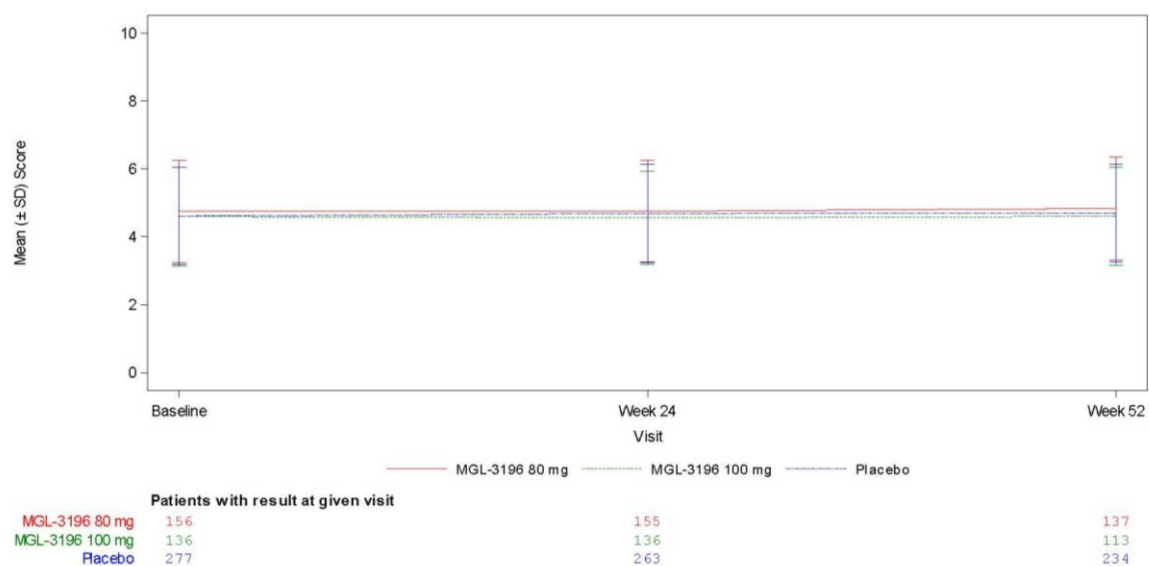


Abbildung 4-34: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Ermüdung im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

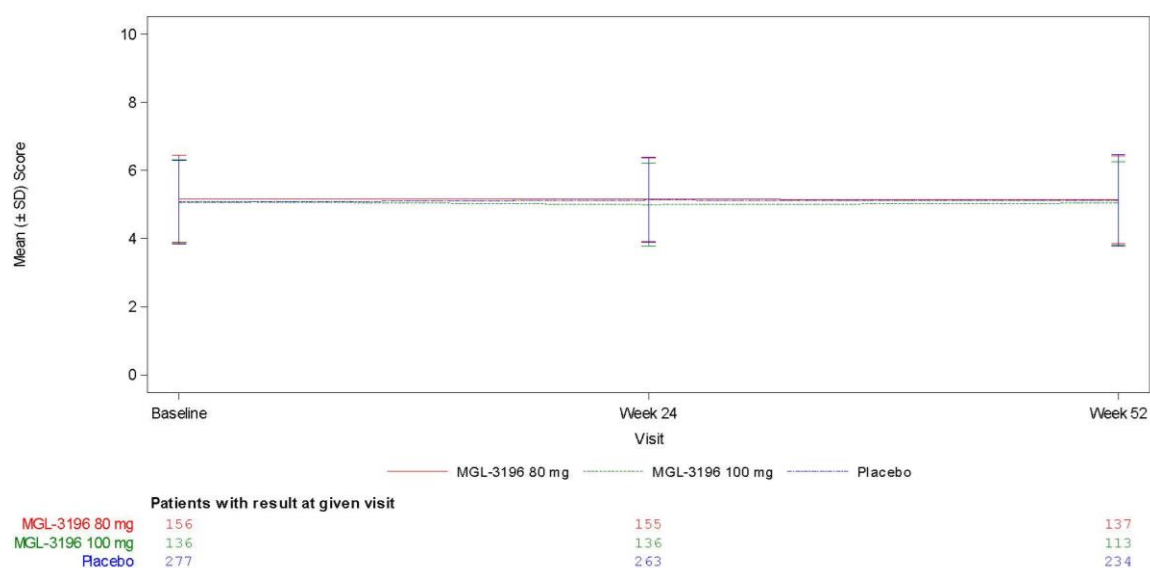


Abbildung 4-35: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Systemische Symptome im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

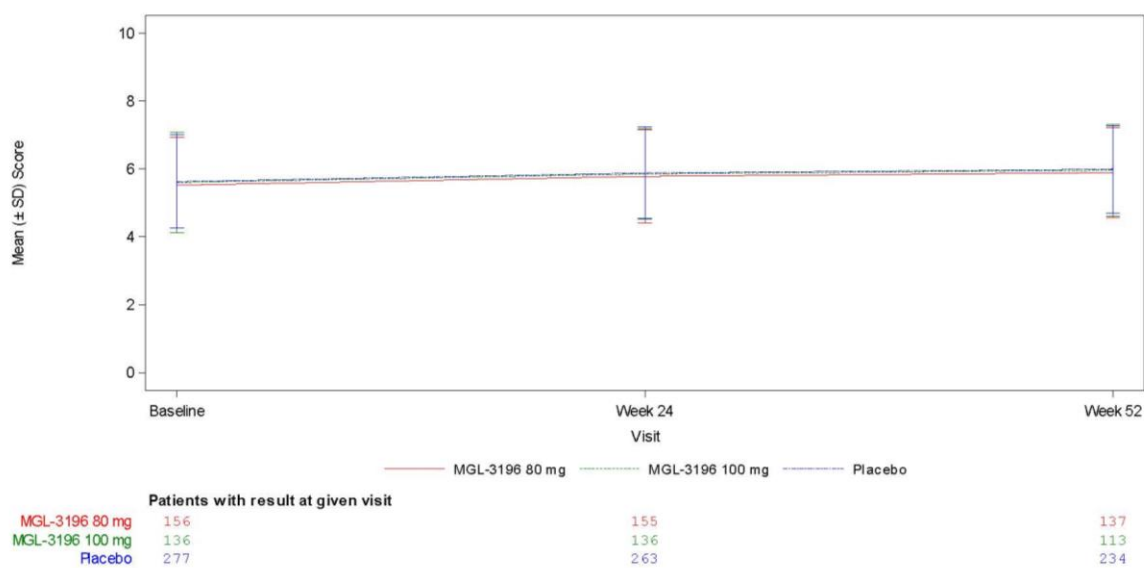


Abbildung 4-36: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Sorgen im Studienverlauf (MAESTRO-NASH)

4.3.1.3.1.3.2.2 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den NAFLD/NASH CLDQ pro Messzeitpunkt – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 9)		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 15)		Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 28)	
Zeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population						
Baseline	9	9 (100,0)	15	14 (93,3)	28	25 (89,3)
Woche 24	8	7 (87,5)	12	11 (91,7)	27	25 (92,6)
Woche 52	8	7 (87,5)	12	10 (83,3)	26	24 (92,3)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)						

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 lagen die Rücklaufquoten des NAFLD/NASH CLDQ in den drei Behandlungsarmen für alle Messzeitpunkte über 83 % (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Total Score			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
Placebo + optimierte Standardtherapie	1/28 (3,6)	27/28 (96,4)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	1/28 (3,6)	27/28 (96,4)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Abdominale Symptome			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4097 NE [NE; NE]; p = 0,4097 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,4097
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/28 (7,1)	26/28 (92,9)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/15 (6,7)	14/15 (93,3)	1,08 [0,09; 12,95]; p = 0,9534 1,07 [0,11; 10,87]; p = 0,9534 -0,48 [-16,30; 15,35]; p = 0,9534
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/28 (7,1)	26/28 (92,9)	
Aktivität			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/9 (11,1)	8/9 (88,9)	1,33 [0,13; 13,74]; p = 0,8085 1,29 [0,16; 10,07]; p = 0,8085 -3,17 [-27,46; 21,11]; p = 0,8085
Placebo + optimierte Standardtherapie	4/28 (14,3)	24/28 (85,7)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1243 NE [NE; NE]; p = 0,1243 -14,29 [-27,25; -1,32]; p = 0,1243
Placebo + optimierte Standardtherapie	4/28 (14,3)	24/28 (85,7)	
Emotionale Gesundheit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4097 NE [NE; NE]; p = 0,4097 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,4097
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/28 (7,1)	26/28 (92,9)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,2891 NE [NE; NE]; p = 0,2891 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,2891
Placebo + optimierte Standardtherapie	2/28 (7,1)	26/28 (92,9)	
Ermüdung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/9 (11,1)	8/9 (88,9)	2,18 [0,23; 21,04]; p = 0,4918 1,93 [0,27; 13,96]; p = 0,4918 -10,32 [-35,86; 15,23]; p = 0,4918
Placebo + optimierte Standardtherapie	6/28 (21,4)	22/28 (78,6)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	2/15 (13,3)	13/15 (86,7)	1,77 [0,31; 10,11]; p = 0,5156 1,61 [0,37; 7,01]; p = 0,5156 -8,10 [-31,05; 14,86]; p = 0,5156
Placebo + optimierte Standardtherapie	6/28 (21,4)	22/28 (78,6)	
Systemische Symptome			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3057 NE [NE; NE]; p = 0,3057 -10,71 [-22,17; 0,74]; p = 0,3057
Placebo + optimierte Standardtherapie	3/28 (10,7)	25/28 (89,3)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/15 (6,7)	14/15 (93,3)	1,68 [0,16; 17,72]; p = 0,6632 1,61 [0,18; 14,14]; p = 0,6632 -4,05 [-21,09; 13,00]; p = 0,6632
Placebo + optimierte Standardtherapie	3/28 (10,7)	25/28 (89,3)	

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
Sorgen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3057 NE [NE; NE]; p = 0,3057 -10,71 [-22,17; 0,74]; p = 0,3057
Placebo + optimierte Standardtherapie	3/28 (10,7)	25/28 (89,3)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/15 (0,0)	15/15 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1887 NE [NE; NE]; p = 0,1887 -10,71 [-22,17; 0,74]; p = 0,1887
Placebo + optimierte Standardtherapie	3/28 (10,7)	25/28 (89,3)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023			
a: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert.			
b: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, bei denen in Woche 52 keine Veränderung gegenüber dem Baselinewert festgestellt wurde, werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 .			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (105)			

Tabelle 4-63 zeigt Ergebnisse der binären Analyse des NAFLD/NASH CLDQ.

Insgesamt hatten in der MAESTRO-NAFLD-1 Studie zu Woche 52 keine der Patienten in den Behandlungsarmen beim Total Score eine Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um $\geq 15\%$, aber im Kontrollarm 3,6 % der Patienten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und dem Kontrollarm.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population						
Total Score						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 5,37 (1,74)	7 5,64 (1,07)	7 0,23 (0,28)	24 5,78 (0,81)	24 5,70 (1,01)	24 0,04 (0,22)	0,19 [-0,38; 0,77] p = 0,5031 0,188 [-0,66; 1,03]
Woche 52						
7 5,67 (1,64)	7 5,74 (1,47)	7 0,17 (0,31)	23 5,81 (0,81)	23 5,80 (1,04)	23 0,12 (0,23)	0,05 [-0,59; 0,68] p = 0,8819 0,044 [-0,80; 0,89]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 6,01 (0,54)	11 5,77 (0,62)	11 -0,10 (0,24)	24 5,78 (0,81)	24 5,70 (1,01)	24 0,04 (0,22)	-0,14 [-0,62; 0,35] p = 0,5749 -0,135 [-0,85; 0,58]
Woche 52						
10 6,10 (0,47)	10 5,61 (0,54)	10 -0,33 (0,27)	23 5,81 (0,81)	23 5,80 (1,04)	23 0,12 (0,23)	-0,45 [-1,02; 0,11] p = 0,1139 -0,427 [-1,18; 0,32]
Abdominale Symptome						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 5,39 (2,21)	7 5,61 (1,71)	7 0,28 (0,37)	24 5,80 (1,25)	24 5,75 (1,34)	24 0,21 (0,28)	0,07 [-0,70; 0,85] p = 0,8473 0,056 [-0,79; 0,90]
Woche 52						
7 5,67 (2,17)	7 5,61 (2,09)	7 0,17 (0,41)	23 5,90 (1,20)	23 5,74 (1,46)	23 0,14 (0,29)	0,02 [-0,83; 0,88] p = 0,9591 0,016 [-0,83; 0,86]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 6,41 (0,65)	11 6,06 (0,87)	11 -0,03 (0,33)	24 5,80 (1,25)	24 5,75 (1,34)	24 0,21 (0,28)	-0,24 [-0,91; 0,43] p = 0,4691 -0,185 [-0,90; 0,53]
Woche 52						
10 6,48 (0,64)	10 5,91 (0,61)	10 -0,26 (0,36)	23 5,90 (1,20)	23 5,74 (1,46)	23 0,14 (0,29)	-0,41 [-1,18; 0,36] p = 0,2900 -0,297 [-1,04; 0,45]
Aktivität						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 5,26 (1,93)	7 5,66 (0,81)	7 0,23 (0,45)	24 5,71 (1,01)	24 5,48 (1,46)	24 -0,14 (0,33)	0,37 [-0,59; 1,33] p = 0,4408 0,235 [-0,61; 1,08]
Woche 52						
7 5,74 (1,81)	7 5,80 (1,20)	7 0,17 (0,39)	23 5,70 (1,04)	23 5,84 (1,18)	23 0,23 (0,31)	-0,06 [-0,85; 0,72] p = 0,8743 -0,043 [-0,89; 0,80]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 6,00 (0,90)	11 5,45 (1,01)	11 -0,37 (0,39)	24 5,71 (1,01)	24 5,48 (1,46)	24 -0,14 (0,33)	-0,24 [-1,06; 0,58] p = 0,5586 -0,153 [-0,87; 0,56]
Woche 52						
10 6,08 (0,91)	10 5,30 (0,83)	10 -0,57 (0,35)	23 5,70 (1,04)	23 5,84 (1,18)	23 0,23 (0,31)	-0,80 [-1,50; -0,09] p = 0,0271 -0,563 [-1,32; 0,19]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Emotionale Gesundheit						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 5,90 (1,36)	7 6,11 (1,01)	7 0,36 (0,29)	24 5,93 (0,84)	24 5,93 (0,99)	24 0,22 (0,23)	0,13 [-0,47; 0,74] p = 0,6617 0,122 [-0,72; 0,96]
Woche 52						
7 6,04 (1,33)	7 5,81 (1,34)	7 0,03 (0,32)	23 5,93 (0,86)	23 5,88 (1,17)	23 0,20 (0,24)	-0,16 [-0,82; 0,49] p = 0,6198 -0,145 [-0,99; 0,70]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 5,92 (0,61)	11 5,75 (0,90)	11 -0,03 (0,26)	24 5,93 (0,84)	24 5,93 (0,99)	24 0,22 (0,23)	-0,26 [-0,77; 0,26] p = 0,3260 -0,239 [-0,96; 0,48]
Woche 52						
10 6,00 (0,57)	10 5,69 (0,57)	10 -0,14 (0,28)	23 5,93 (0,86)	23 5,88 (1,17)	23 0,20 (0,24)	-0,33 [-0,92; 0,25] p = 0,2517 -0,304 [-1,05; 0,44]
Ermüdung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 4,43 (2,15)	7 4,53 (1,80)	7 0,00 (0,44)	24 5,23 (1,32)	24 5,11 (1,41)	24 0,06 (0,33)	-0,06 [-0,97; 0,85] p = 0,8889 -0,040 [-0,88; 0,80]
Woche 52						
7 5,04 (1,53)	7 5,29 (1,38)	7 0,26 (0,42)	23 5,26 (1,34)	23 5,17 (1,36)	23 0,07 (0,32)	0,19 [-0,66; 1,03] p = 0,6600 0,123 [-0,72; 0,97]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 5,21 (1,12)	11 4,96 (1,06)	11 -0,09 (0,37)	24 5,23 (1,32)	24 5,11 (1,41)	24 0,06 (0,33)	-0,15 [-0,92; 0,62] p = 0,6945 -0,097 [-0,81; 0,62]
Woche 52						
10 5,25 (1,17)	10 5,02 (0,74)	10 -0,04 (0,37)	23 5,26 (1,34)	23 5,17 (1,36)	23 0,07 (0,32)	-0,11 [-0,86; 0,64] p = 0,7590 -0,077 [-0,82; 0,67]
Systemische Symptome						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 5,67 (1,26)	7 5,73 (1,13)	7 0,05 (0,34)	24 5,66 (0,88)	24 5,53 (1,15)	24 -0,20 (0,28)	0,25 [-0,44; 0,93] p = 0,4710 0,186 [-0,66; 1,03]
Woche 52						
7 5,89 (1,11)	7 5,83 (1,24)	7 -0,12 (0,37)	23 5,68 (0,89)	23 5,63 (1,12)	23 -0,14 (0,29)	0,02 [-0,73; 0,77] p = 0,9580 0,015 [-0,83; 0,86]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 5,90 (0,99)	11 5,89 (0,74)	11 0,01 (0,31)	24 5,66 (0,88)	24 5,53 (1,15)	24 -0,20 (0,28)	0,20 [-0,40; 0,80] p = 0,4980 0,155 [-0,56; 0,87]
Woche 52						
10 6,01 (0,97)	10 5,47 (0,80)	10 -0,54 (0,34)	23 5,68 (0,89)	23 5,63 (1,12)	23 -0,14 (0,29)	-0,39 [-1,07; 0,28] p = 0,2427 -0,294 [-1,04; 0,45]

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Sorgen						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
7 5,66 (2,13)	7 6,29 (1,25)	7 0,42 (0,32)	24 6,43 (0,73)	24 6,37 (1,00)	24 0,01 (0,24)	0,40 [-0,27; 1,07] p = 0,2294 0,352 [-0,49; 1,20]
Woche 52						
7 5,66 (2,13)	7 6,01 (1,92)	7 0,26 (0,32)	23 6,43 (0,75)	23 6,50 (0,76)	23 0,10 (0,24)	0,15 [-0,52; 0,83] p = 0,6447 0,135 [-0,71; 0,98]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
11 6,58 (0,60)	11 6,43 (0,80)	11 -0,06 (0,27)	24 6,43 (0,73)	24 6,37 (1,00)	24 0,01 (0,24)	-0,07 [-0,63; 0,48] p = 0,7874 -0,066 [-0,78; 0,65]
Woche 52						
10 6,73 (0,36)	10 6,29 (0,92)	10 -0,33 (0,28)	23 6,43 (0,75)	23 6,50 (0,76)	23 0,10 (0,24)	-0,43 [-1,01; 0,14] p = 0,1361 -0,386 [-1,13; 0,36]
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)						

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 zeigte sich für die MMRM-Analyse des NAFLD/NASH CLDQ ein statisch signifikanter Unterschied zu Woche 52 in der Skala Aktivität für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom (LSMD [95 %-KI]: -0,80 [-1,50; -0,09]; p = 0,0271; Hedges' g [95 %-KI]: -0,563 [-1,32; 0,19]) gegenüber dem Kontrollarm, welcher jedoch nicht klinisch relevant ist (Tabelle 4-64).

Abbildung 4-37 bis Abbildung 4-43 zeigen die Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ Total Scores und der Subdomänen im Studienverlauf.

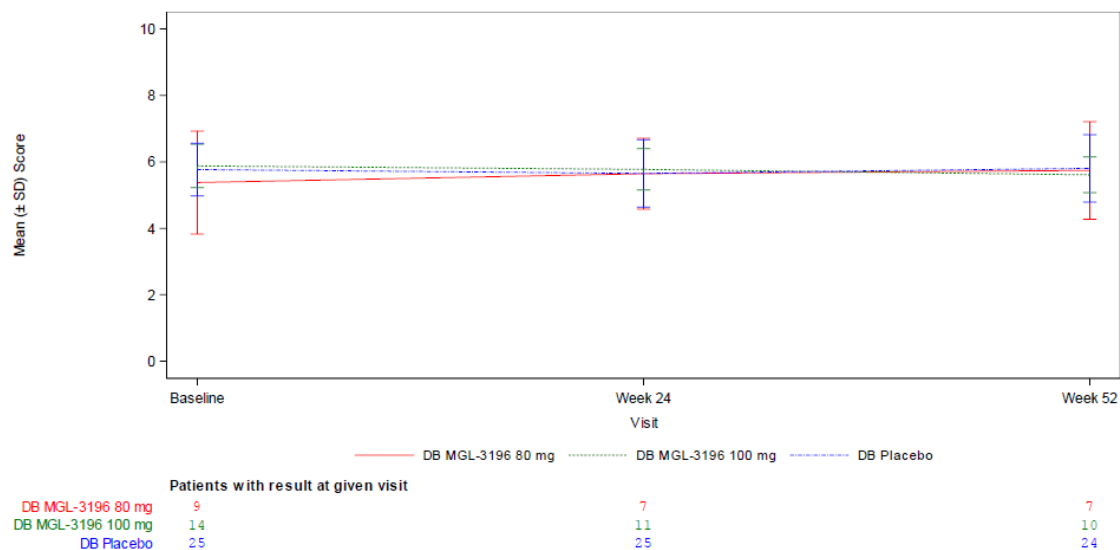


Abbildung 4-37: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Total Score im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

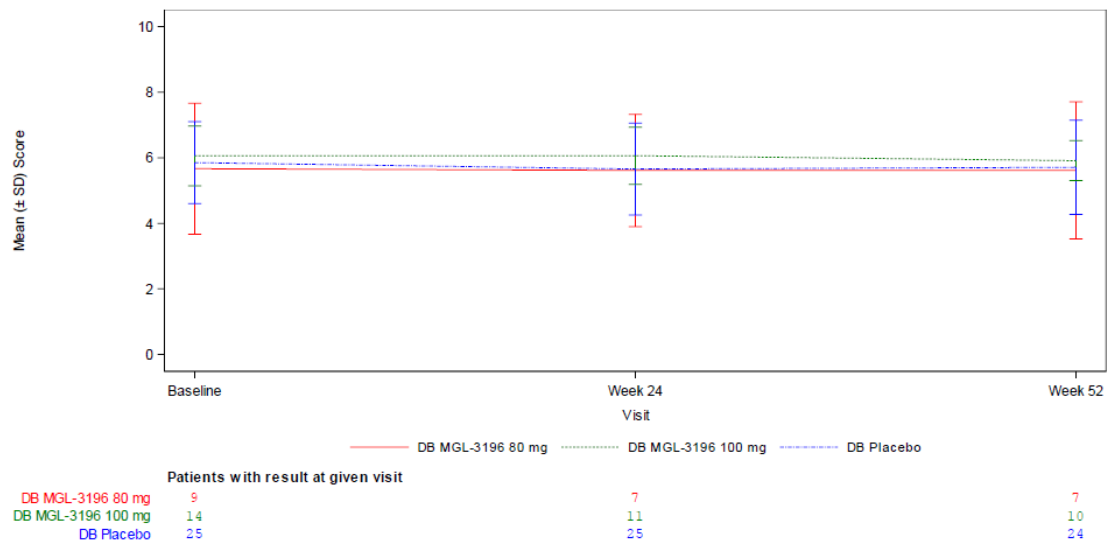


Abbildung 4-38: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Abdominale Symptome im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

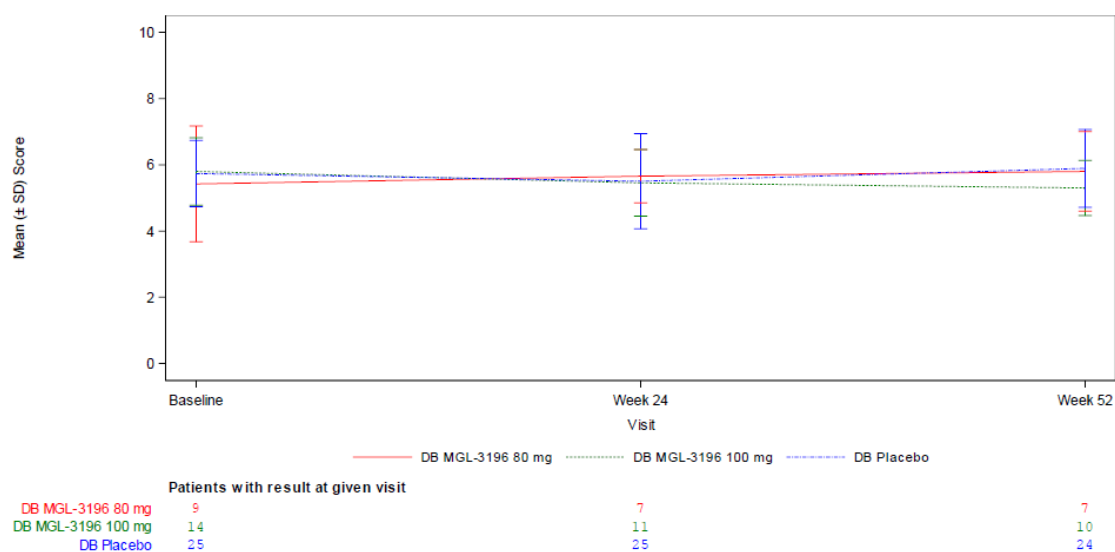


Abbildung 4-39: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Aktivität im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

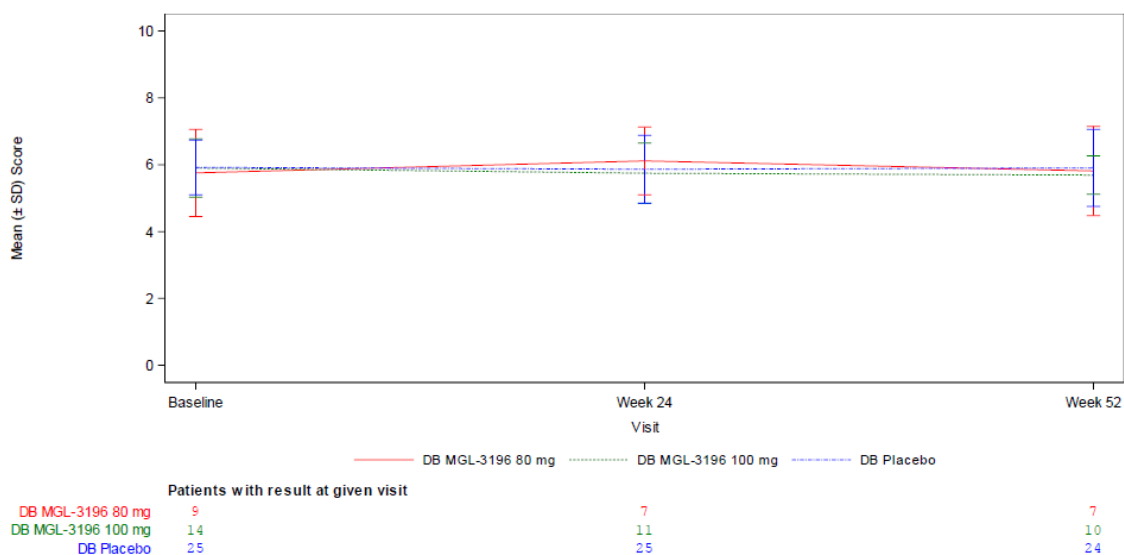


Abbildung 4-40: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Emotionale Gesundheit im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

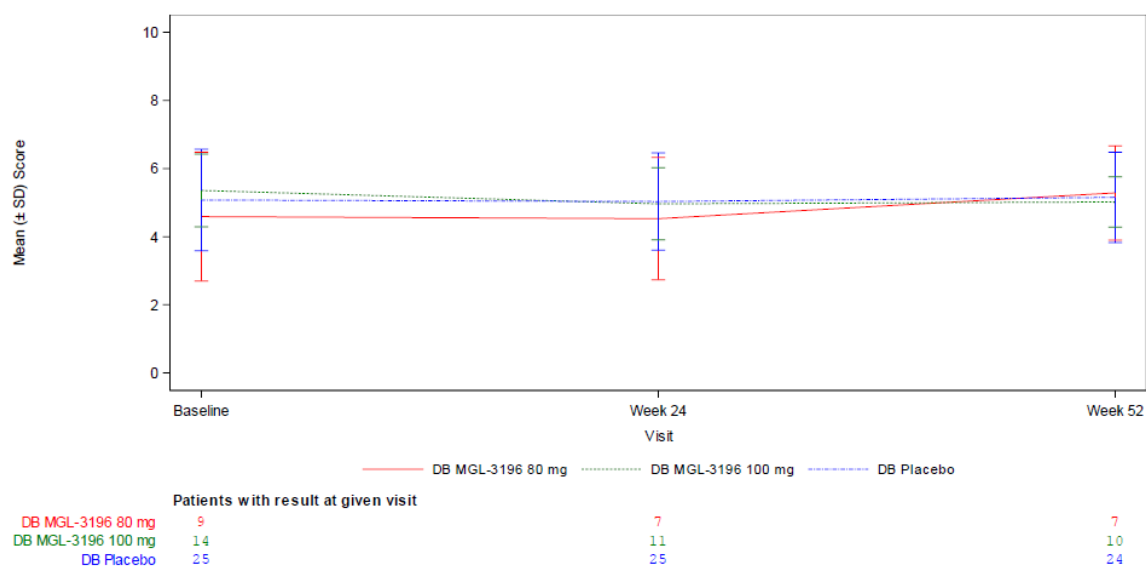


Abbildung 4-41: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Ermüdung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

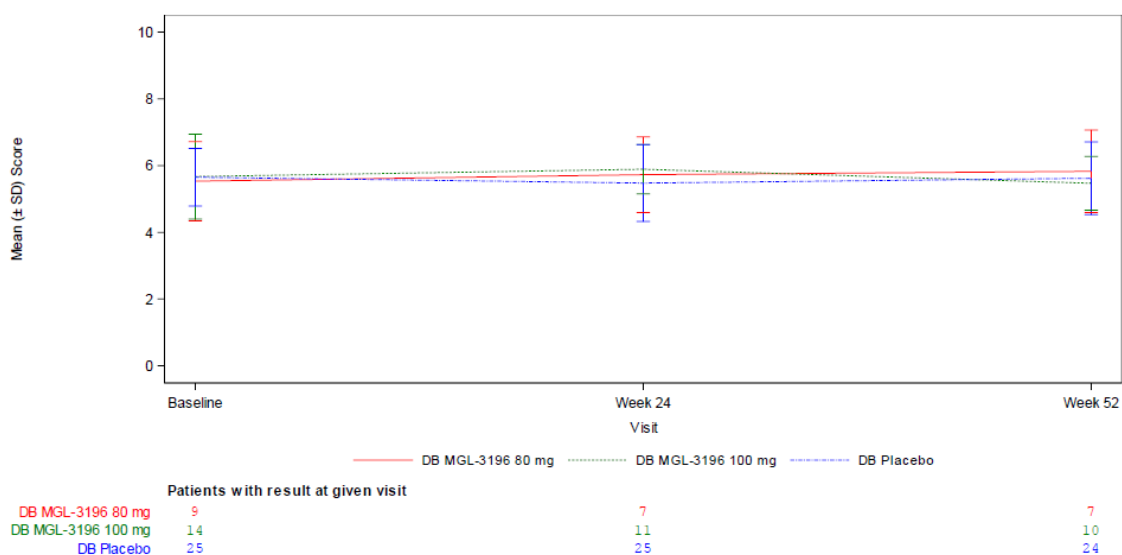


Abbildung 4-42: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Systemische Symptome im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

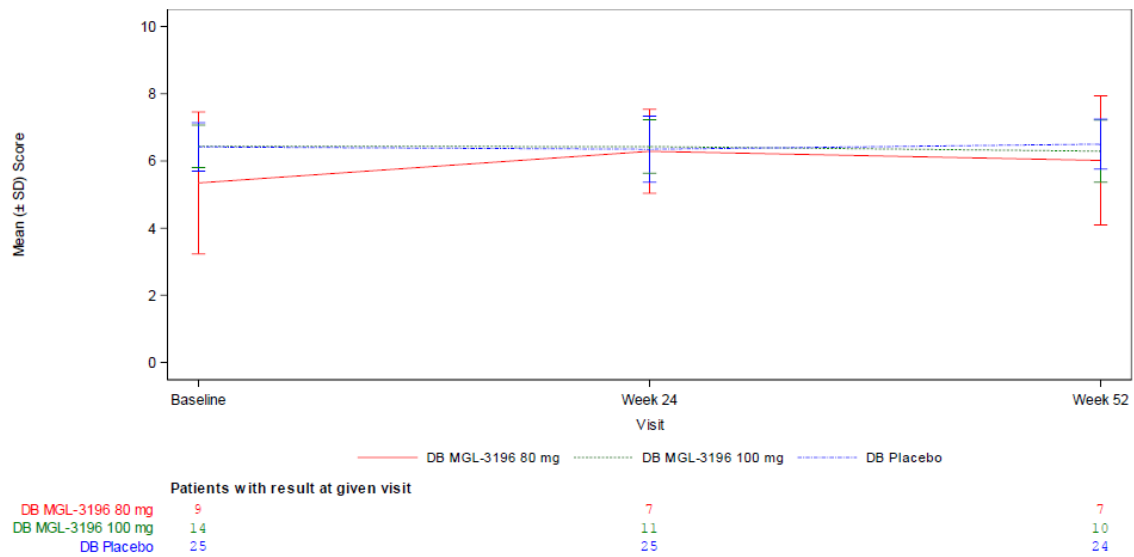


Abbildung 4-43: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des NAFLD/NASH CLDQ: Sorgen im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.3 WPAI-NASH – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung für WPAI-NASH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Operationalisierung
MAESTRO-NASH	<u>Definition:</u> Der WPAI-NASH-Fragebogen ist ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität durch Fehlzeiten (versäumte Arbeitsstunden aufgrund eines Gesundheitsproblems) und Präsentismus (selbst berichtete Beeinträchtigung der Produktivität während der Arbeit) bei erwerbstätigen Befragten sowie durch Aktivitäten außerhalb der Arbeit bei allen Befragten. Höhere WPAI-NASH-Werte, die zwischen 0 und 100 liegen, entsprechen einer stärkeren Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität oder der Aktivitäten am Arbeitsplatz. <u>Erhebung:</u> Der WPAI-NASH V2.0 wurde zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische eCRF-Datenbank übertragen <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Woche 52-mITT Population. <u>Analysemethode:</u> Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als eine Reduktion von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert. Das (inverse) OR, das (inverse) RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mit einem unadjustierten Ansatz und einem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Die LS-Mittelwerte, KI und p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrorestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Studie	Operationalisierung
MAESTRO-NAFLD-1	<u>Definition:</u> Der WPAI-NASH-Fragebogen ist ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität durch Fehlzeiten (versäumte Arbeitsstunden aufgrund eines Gesundheitsproblems) und Präsentismus (selbst berichtete Beeinträchtigung der Produktivität während der Arbeit) bei erwerbstätigen Befragten sowie durch Aktivitäten außerhalb der Arbeit bei allen Befragten. Höhere WPAI-NASH-Werte, die zwischen 0 und 100 liegen, entsprechen einer stärkeren Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität oder der Aktivitäten am Arbeitsplatz. <u>Erhebung:</u> Der WPAI-NASH V2.0 wurde zur Baseline-Visite und zu den Visiten Woche 24 und Woche 52 erhoben. Die Patienten sollten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Visite ausfüllen und ihre Antworten auf die Fragen mit einem mobilen Gerät erfassen. Der Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal überprüfte gemeinsam mit den Patienten die Anweisungen zum Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten füllten die Fragebögen mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal aus. Die vom Patienten übermittelten Informationen wurden in die klinische eCRF-Datenbank übertragen <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der mITT-Population. <u>Analysemethode:</u> Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als eine Reduktion von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert. Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse wurden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Die LS-Mittelwerte, 95 %-KI und p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 29, 30, 32, 36-38, 105)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-NASH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAESTRO-NASH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAESTRO-NAFLD-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NASH-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der WPAI-NASH ist ein validierter Fragebogen und wurde selbst von den Patienten ausgefüllt und ist daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt WPAI-NASH ist somit als niedrig zu bewerten.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NAFLD-1-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der WPAI-NASH ist ein validierter Fragebogen und wurden selbst von den Patienten mit begrenzter Unterstützung durch den Prüfarzt und/oder das Forschungspersonal ausgefüllt und ist daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt WPAI-NASH ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-NASH für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.3.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für den WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung pro Messzeitpunkt (MAESTRO-NASH)

	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 167)		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 151)		Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 303)	
Zeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
MAESTRO-NASH – Label-Population						
WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung						
Baseline	167	65 (38,9)	151	75 (49,7)	303	123 (40,6)
Woche 24	161	90 (55,9)	141	73 (51,8)	289	152 (52,6)
Woche 52	149	92 (61,7)	125	80 (64,0)	270	168 (62,2)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Quelle: (106)						

In der Studie MAESTRO-NASH wurde die Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des WPAI-NASH Fragebogens von allen Patienten ausgefüllt, während die anderen Domänen nur von Patienten ausgefüllt wurden, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung berufstätig waren. Die Rücklaufquoten des WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung liegen in den drei Behandlungsarmen für alle Messzeitpunkte unter 70 %. Es erfolgt daher keine Auswertung des WPAI-NASH für die Label-Population.

4.3.1.3.1.3.2 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung pro Messzeitpunkt (MAESTRO-NAFLD-1)

	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 9)		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie (N = 15)		Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 28)	
Zeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population						
WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung						
Baseline	9	7 (77,8)	15	7 (46,7)	28	16 (57,1)
Woche 24	8	7 (87,5)	12	10 (83,3)	27	26 (96,3)
Woche 52	8	7 (87,5)	12	10 (83,3)	26	24 (92,3)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)						

Die Rücklaufquoten des WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 liegen zu Baseline im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 77,8 %, aber im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und im Kontrollarm unter 70%. Zu den Erhebungszeitpunkten zu Woche 24 und Woche 52 lagen die Rücklaufquoten bei über 83 %.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Verbesserung des WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	Verbesserung um $\geq 15\%$ ^a		iOR [95 %-KI] ^b ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^b ; p-Wert RD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	Ja	Nein	
	n/N (%)	n/N (%)	
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)	0,30 [0,02; 5,29]; p = 0,3842 0,32 [0,02; 4,63]; p = 0,3842 7,54 [-14,11; 29,19]; p = 0,3842
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	1/14 (6,7)	13/14 (93,3)	0,52 [0,03; 8,93]; p = 0,6460 0,54 [0,04; 7,97]; p = 0,6460 3,10 [-11,28; 17,47]; p = 0,6460
Placebo + optimierte Standardtherapie	0/28 (0,0)	28/28 (100,0)	
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023			
a: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als eine Reduktion von $\geq$ MCID gegenüber dem Baselinewert.			
b: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten von Baseline und Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 .			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (105)			

Tabelle 4-69 zeigt Ergebnisse der binären Analyse des WPAI-NASH für die Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung.

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 hat zu Woche 52 keiner der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom oder im Kontrollarm eine Verbesserung des WPAI-NASH Aktivitätsbeeinträchtigung um ≥ 15 %, aber 6,7 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung des WPAI-NASH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Label-Population (MAESTRO-NAFLD-1)

80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW- Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population						
WPAI-NASH - Aktivitätsbeeinträchtigung						
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
6 30,0 (43,8)	6 1,7 (4,1)	6 -15,44 (5,56)	27 16,9 (25,2)	27 8,1 (10,5)	27 -7,55 (4,17)	-7,88 [-20,55; 4,78] p = 0,2082 -0,475 [-1,42; 0,47]
Woche 52						
5 16,0 (30,5)	5 6,0 (8,9)	5 -9,40 (5,96)	26 16,7 (26,1)	26 23,3 (26,1)	26 7,41 (4,28)	-16,80 [-30,18; 3,43] p = 0,0165 -1,011 [-2,07; 0,05]
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie						
Woche 24						
5 6,0 (8,9)	5 4,0 (5,5)	5 -10,22 (6,07)	27 16,9 (25,2)	27 8,1 (10,5)	27 -7,55 (4,17)	-2,67 [-16,07; 10,73] p = 0,6813 -0,159 [-1,16; 0,85]
Woche 52						
6 5,0 (8,4)	6 0,0 (0,0)	5 -9,03 (5,68)	26 16,7 (26,1)	26 23,3 (26,1)	26 7,41 (4,28)	-16,43 [-29,16; -3,7] p = 0,0141 -0,990 [-1,98; 0,00]
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle:(105)						

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 zeigt sich für die MMRM-Analyse des WPAI-NASH - Aktivitätsbeeinträchtigung kein statisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsarmen und Kontrollarmen zu Woche 52 (Tabelle 4-70).

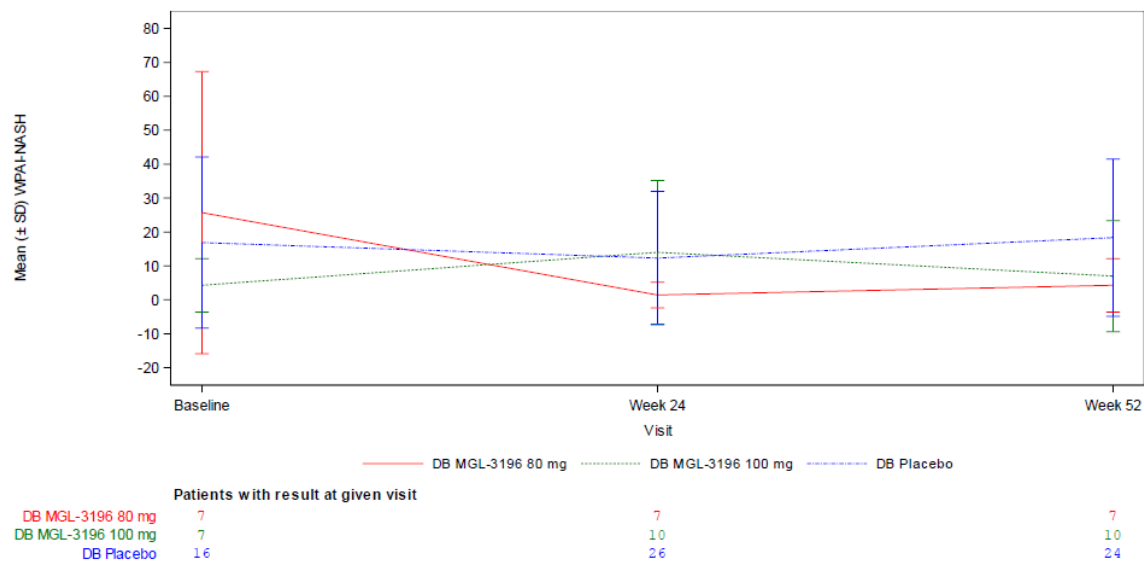


Abbildung 4-44: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des WPAI-NASH: Aktivitätsbeeinträchtigung im Studienverlauf (MAESTRO-NAFLD-1)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Operationalisierung
MAESTRO-NASH	<u>Definition:</u> Ein UE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Prüfung, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und/oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung eines Prüfpräparats zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat besteht oder nicht. Alle UE, einschließlich beobachteter oder freiwillig gemeldeter Probleme, Beschwerden oder Symptome, sind im entsprechenden eCRF zu erfassen. <u>Erhebung</u> Die Erhebung von UE fand vom Zeitpunkt der Einwilligung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments statt. Die Codierung von UE erfolgte gemäß MedDRA. Der Schweregrad aller UE wurden die CTCAE (Version 4.03) eingestuft. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Prüfarzt jede UE zu melden, die sie feststellen. Beginnend mit der Screening-Visite sollten die Prüfarzte bei jeder Visite eine Bewertung der UE vornehmen und das jeweilige Ereignis in den entsprechenden eCRF eintragen. Patienten mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe mit dem maximalen Schweregrad gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt. Fehlt der Schweregrad, wird der TEAE als „Grad 3“ eingestuft. Für schwere UE (CTCAE ($\geq$ Grad 3) wird bei fehlendem Schweregrad der maximale Schweregrad angenommen (CTCAE Grad 5). Die 3-PT MACE umfasst nicht tödliche Schlaganfälle, nicht tödliche Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Safety-Population. <u>Analysen</u> Zu unerwünschten Ereignissen werden folgende Auswertungen dargestellt und ausgewertet: • Übersicht der UE ○ UE (gesamt) ○ SUE ○ UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 4.03) ○ UE, die zum Studienabbruch führten ○ UE, die zum Tod führten

Studie	Operationalisierung
	• Detaildarstellung der UE nach SOC und PT ○ UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm ○ SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm ○ Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm ○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten (nur deskriptiv) • UE von besonderem Interesse Zusätzlich wurden die Gesamtraten jeglicher UE, SUE und schwerer UE ($\geq$ Grad 3) ohne krankheitsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden die Ereignisse hepatische Zirrhosen, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie ausgeschlossen. Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.
MGL-3196-05	<u>Definition:</u> Ein UE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Prüfung, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und/oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung eines Prüfpräparats zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat besteht oder nicht. Alle UE, einschließlich beobachteter oder freiwillig gemeldeter Probleme, Beschwerden oder Symptome, sind im entsprechenden eCRF zu erfassen. <u>Erhebung</u> Die Erhebung von UE fand kontinuierlich vom Zeitpunkt der Einwilligung bis Woche 36 sowie zum Follow-up in Woche 38 statt. Die Codierung von UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 19.1. Der Schweregrad aller UE wurden nach folgenden Kriterien eingestuft: • Mild: Ein Ereignis, das leicht toleriert werden kann und im Allgemeinen keine Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten darstellt. • Moderat: Ein Ereignis, das so unangenehm ist, dass es die normalen täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. • Schwer: Ein Ereignis, das zu einer Arbeitsunfähigkeit oder zur Unfähigkeit, normale Alltagsaktivitäten auszuführen, führt. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Prüfarzt jede UE zu melden, die sie feststellen. Beginnend mit der Screening-Visite sollten die Prüfarzte bei jeder Visite eine Bewertung der UE vornehmen und das jeweilige Ereignis in den entsprechenden eCRF eintragen. Patienten mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe mit dem maximalen Schweregrad gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt. Fehlt der Schweregrad, wird der TEAE als „schwer“ eingestuft.

Studie	Operationalisierung
	<u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Safety-Population. <u>Analysen</u> Zu unerwünschten Ereignissen werden folgende Auswertungen dargestellt und ausgewertet: • Übersicht der UE bis Woche 36 ○ UE (gesamt) ○ SUE ○ UE differenziert nach Schweregrad ○ UE, die zum Studienabbruch führten ○ UE, die zum Tod führten • Detaildarstellung der UE nach SOC und PT bis Woche 36 ○ UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm ○ SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm ○ Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm ○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten (nur deskriptiv) Zusätzlich wurden die Gesamtraten jeglicher UE, SUE und schwerer UE ($\geq$ Grad 3) ohne krankheitsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden die Ereignisse hepatische Zirrhosen, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie ausgeschlossen. Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.
MAESTRO-NAFLD-1	<u>Definition:</u> Ein UE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Prüfung, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und/oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung eines Prüfpräparats zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat besteht oder nicht. Alle UE, einschließlich beobachteter oder freiwillig gemeldeter Probleme, Beschwerden oder Symptome, sind im entsprechenden eCRF zu erfassen. <u>Erhebung</u> Die Erhebung von UE fand vom Zeitpunkt der Einwilligung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments statt. Die Codierung von UE erfolgte gemäß MedDRA. Der Schweregrad aller UE wurde mithilfe der CTCAE-Kriterien (Version 4.03) eingestuft. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Prüfarzt jede UE zu melden, die sie feststellen. Beginnend mit der Screening-Visite sollten die Prüfarzte bei jeder Visite eine Bewertung der UE vornehmen und das jeweilige Ereignis in den entsprechenden eCRF eintragen.

Studie	Operationalisierung
	Patienten mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe mit dem maximalen Schweregrad gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt. Fehlt der Schweregrad, wird das UE als „Grad 3“ eingestuft. Für schwere UE (CTCAE $\geq$ Grad 3) wird bei fehlendem Schweregrad der maximale Schweregrad angenommen (CTCAE Grad 5). MACE UE umfassen kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Unfall. Andere CV UE umfassen Krankenhausaufenthalte/Behandlungen in der Notaufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz, Krankenhausaufenthalte aufgrund von instabiler Angina pectoris sowie dringende oder notfallmäßige koronare Revaskularisationen. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der Label-Population auf Grundlage der Safety-Population. <u>Analysen</u> Zu unerwünschten Ereignissen werden folgende Auswertungen dargestellt und ausgewertet: • Übersicht der UE bis Woche 52 ○ UE (gesamt) ○ SUE ○ UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 4.03) ○ UE, die zum Studienabbruch führten ○ UE, die zum Tod führten • Detaildarstellung der UE nach SOC und PT bis Woche 52 ○ UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm ○ SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm ○ Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm ○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten (nur deskriptiv) • UE von besonderem Interesse Zusätzlich wurden die Gesamtraten jeglicher UE, SUE und schwerer UE ($\geq$ Grad 3) ohne krankheitsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden die Ereignisse hepatische Zirrrosen, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie ausgeschlossen. Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 29-32, 36-38, 59, 91, 105, 106)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAESTRO-NASH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MGL-3196-05	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAESTRO-NAFLD-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung in der MAESTRO-NASH-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die UE wurden mithilfe der MedDRA kodiert und die Schwere anhand der CTCAE Version 4.03 eingeteilt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Sicherheit NAFLD/NASH CLDQ ist somit als niedrig zu bewerten.

Die Randomisierung erfolgte in der Studie MGL-3196-05 mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Die UE wurden mithilfe der MedDRA kodiert und die Schwere anhand einer dreistufigen Klassifikation in mild, moderat oder schwer eingeteilt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzials zur Folge haben könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit wird somit als niedrig bewertet (37, 38).

Die Randomisierung in der MAESTRO-NAFLD-1-Studie erfolgt mittels IXRS. Die Interventionen waren sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die UE wurden mithilfe der MedDRA kodiert und die Schwere anhand der CTCAE Version 4.03 eingeteilt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Sicherheit ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtraten der UE

4.3.1.3.1.4.1.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Jegliche UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	158 (94,6)	1,24 [0,55; 2,79]; p = 0,6014 1,01 [0,97; 1,06]; p = 0,6014 1,21 [-3,21; 5,63]; p = 0,6014
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	138 (91,4)	0,75 [0,36; 1,55]; p = 0,4374 0,98 [0,92; 1,04]; p = 0,4374 -2,01 [-7,28; 3,27]; p = 0,4374
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	283 (93,4)	-
Schwerwiegende UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	16 (9,6)	0,64 [0,35; 1,18]; p = 0,1488 0,68 [0,39; 1,16]; p = 0,1488 -4,61 [-10,56; 1,34]; p = 0,1488
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	21 (13,9)	0,98 [0,56; 1,71]; p = 0,9347 0,98 [0,60; 1,59]; p = 0,9347 -0,28 [-7,06; 6,49]; p = 0,9347
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	43 (14,2)	
Schwere UE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	22 (13,2)	0,68 [0,40; 1,17]; p = 0,1628 0,73 [0,46; 1,15]; p = 0,1628 -4,98 [-11,70; 1,74]; p = 0,1628
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	26 (17,2)	0,94 [0,56; 1,57]; p = 0,8067 0,95 [0,62; 1,45]; p = 0,8067 -0,93 [-8,36; 6,49]; p = 0,8067
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	55 (18,2)	

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Nicht schwere UE (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	156 (93,4)	1,00 [0,47; 2,15]; p = 0,9954 1,00 [0,95; 1,05]; p = 0,9954 0,01 [-4,67; 4,70]; p = 0,9954
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	136 (90,1)	0,64 [0,32; 1,29]; p = 0,2097 0,96 [0,91; 1,02]; p = 0,2097 -3,33 [-8,86; 2,20]; p = 0,2097
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	283 (93,4)	
UE, die zum Therapieabbruch führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	12 (7,2)	1,04 [0,50; 2,17]; p = 0,9175 1,04 [0,52; 2,05]; p = 0,9175 0,25 [-4,59; 5,10]; p = 0,9175
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	18 (11,9)	1,82 [0,94; 3,52]; p = 0,0738 1,72 [0,95; 3,13]; p = 0,0738 4,99 [-0,92; 10,90]; p = 0,0738
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	21 (6,9)	
UE, die zum Studienabbruch führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	3 (1,8)	0,49 [0,13; 1,77]; p = 0,2630 0,49 [0,14; 1,75]; p = 0,2630 -1,83 [-4,75; 1,08]; p = 0,2630
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	11 (7,3)	2,09 [0,88; 4,93]; p = 0,0876 2,01 [0,89; 4,52]; p = 0,0876 3,65 [-1,00; 8,30]; p = 0,0876
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	11 (3,6)	
UE, die zum Tod führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	1 (0,6)	1,82 [0,11; 29,27]; p = 0,6683 1,81 [0,11; 28,82]; p = 0,6683 0,27 [-1,07; 1,61]; p = 0,6683
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	2,01 [0,13; 32,41]; p = 0,6145 2,01 [0,13; 31,86]; p = 0,6145 0,33 [-1,11; 1,78]; p = 0,6145
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	1 (0,3)	

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)			

Die Gesamtraten der UE sind in Tabelle 4-73 dargestellt. In der Studie MAESTRO-NASH trat bei 94,6 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, bei 91,4 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei 93,4 % der Patienten im Kontrollarm ein UE auf. Schwerwiegende UE und schwere UE waren selten (SUE < 15 %, schwere UE < 20 %). Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE waren ebenfalls selten. In jedem der drei Studienarme kam es zu einem Todesfall.

Zwischen dem Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und dem Kontrollarm sowie auch zwischen dem Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und dem Kontrollarm traten für die Gesamtraten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

4.3.1.3.1.4.1.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MGL-3196-05 – Label-Population			
Jegliche UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	13 (72,2)	0,87 [0,20; 3,68]; p = 0,8460 0,96 [0,66; 1,41]; p = 0,8460 -2,78 [-30,85; 25,30]; p = 0,8460
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	15 (75,0)	
Schwerwiegende UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Schwere UE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Nicht schwere UE (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	13 (72,2)	0,87 [0,20; 3,68]; p = 0,8460 0,96 [0,66; 1,41]; p = 0,8460 -2,78 [-30,85; 25,30]; p = 0,8460
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	15 (75,0)	
UE, die zum Therapieabbruch führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	0 (0,0)	
UE, die zum Studienabbruch führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
UE, die zum Tod führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	0 (0,0)	
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15. Mai 2018			
a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (106)			

Die Gesamtraten der UE bis Woche 36 sind in Tabelle 4-74 dargestellt. In der Studie MGL-3196-05 trat bei 72,2 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und bei 75,0 % der Patienten im Kontrollarm ein UE auf. Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom kam es zu keinem schwerwiegenden oder schweren UE, keinem Therapie- oder Studienabbruch oder Todesfall. Es kam im Kontrollarm zu einem schwerwiegenden und zu einem schweren UE, einem Studienabbruch und keinem Therapieabbruch oder Todesfall. Zwischen dem Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und dem Kontrollarm traten für die Gesamtraten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

4.3.1.3.1.4.1.3 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Jegliche UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,2299 1,17 [1,00; 1,36]; p = 0,2299 14,29 [1,32; 27,25]; p = 0,2299
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	12 (80,0)	0,67 [0,13; 3,47]; p = 0,6286 0,93 [0,70; 1,25]; p = 0,6286 -5,71 [-29,75; 18,32]; p = 0,6286
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	24 (85,7)	-
Schwerwiegende UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	4,15 [0,34; 50,10]; p = 0,2311 3,73 [0,37; 37,88]; p = 0,2311 9,76 [-8,76; 28,29]; p = 0,2311
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Schwere UE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4097 NE [NE; NE]; p = 0,4097 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,4097
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	2,00 [0,25; 15,85]; p = 0,5054 1,87 [0,29; 11,95]; p = 0,5054 6,19 [-13,48; 25,86]; p = 0,5054
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	2 (7,1)	-
Nicht schwere UE (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,2299 1,17 [1,00; 1,36]; p = 0,2299 14,29 [1,32; 27,25]; p = 0,2299

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	12 (80,0)	0,67 [0,13; 3,47]; p = 0,6286 0,93 [0,70; 1,25]; p = 0,6286 -5,71 [-29,75; 18,32]; p = 0,6286
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	24 (85,7)	-
UE, die zum Therapieabbruch führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	1,93 [0,11; 33,21]; p = 0,6460 1,87 [0,13; 27,77]; p = 0,6460 3,10 [-11,28; 17,47]; p = 0,6460
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
UE, die zum Studienabbruch führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
UE, die zum Tod führten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

Die Gesamtraten der UE bis Woche 52 sind in Tabelle 4-75 dargestellt. In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 trat bei 100,0 % der Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, bei 80,0 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und bei 85,7 % der Patienten im Kontrollarm ein UE auf. Schwerwiegende UE und schwere UE waren selten (SUE < 14 %, schwere UE < 14 %). Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE traten bei Patienten im Behandlungsarm mit 80 mg keine auf. Bei Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg trat nur bei einem Patienten ein UE auf, welches zum Therapieabbruch führte, UE, die zum Studienabbruch führten, traten keine auf. Im Kontrollarm trat sowohl ein UE, dass zum Therapieabbruch führte, als auch ein UE, das zum Studienabbruch führte, auf. Todesfälle traten in keinem der drei Studienarmen auf.

Zwischen dem Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und dem Kontrollarm sowie auch zwischen dem Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und dem Kontrollarm traten für die Gesamtraten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

4.3.1.3.1.4.2 Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE

4.3.1.3.1.4.2.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (MAESTRO-NASH)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Jegliche UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	157 (94,0)	1,23 [0,57; 2,66]; p = 0,6001 1,01 [0,96; 1,07]; p = 0,6001 1,27 [-3,36; 5,91]; p = 0,6001
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	138 (91,4)	0,83 [0,41; 1,70]; p = 0,6118 0,99 [0,93; 1,04]; p = 0,6118 -1,35 [-6,69; 3,99]; p = 0,6118
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	281 (92,7)	-
Schwerwiegende UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	16 (9,6)	0,64 [0,35; 1,18]; p = 0,1488 0,68 [0,39; 1,16]; p = 0,1488 -4,61 [-10,56; 1,34]; p = 0,1488
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	21 (13,9)	0,98 [0,56; 1,71]; p = 0,9347 0,98 [0,60; 1,59]; p = 0,9347 -0,28 [-7,06; 6,49]; p = 0,9347
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	43 (14,2)	-

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Schwere UE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	19 (11,4)	0,62 [0,35; 1,09]; p = 0,0937 0,66 [0,41; 1,08]; p = 0,0937 -5,78 [-12,20; 0,64]; p = 0,0937
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	25 (16,6)	0,96 [0,57; 1,62]; p = 0,8713 0,96 [0,62; 1,49]; p = 0,8713 -0,61 [-7,90; 6,69]; p = 0,8713
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	52 (17,2)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Hinweis: Krankheitsbezogene UE umfassen hepatische Zirrhosen, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)			

Für die Auswertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse wurden die Ereignisse hepatische Zirrhose, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie aus der Auswertung ausgeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-76 dargestellt. Die Häufigkeit der jeglichen UE; schwerwiegenden UE und schweren UE entsprach in ihrer Größenordnung der Auswertung inklusive krankheitsbezogener Ereignisse. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.4.2.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (MGL-3196-05)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MGL-3196-05 – Label-Population			
Jegliche UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	13 (72,2)	0,87 [0,20; 3,68]; p = 0,8460 0,96 [0,66; 1,41]; p = 0,8460 -2,78 [-30,85; 25,30]; p = 0,8460
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	15 (75,0)	
Schwerwiegende UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Schwere UE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15. Mai 2018 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)			

Für die Auswertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse wurden die Ereignisse hepatische Zirrhose, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie aus der Auswertung ausgeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-77 dargestellt. Die Häufigkeit der jeglichen UE; schwerwiegenden UE und schweren UE entsprach in ihrer Größenordnung der Auswertung inklusive krankheitsbezogener Ereignisse. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.4.2.3 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Jegliche UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	9 (100,0)	NE [NE; NE]; p = 0,2299 1,17 [1,00; 1,36]; p = 0,2299 14,29 [1,32; 27,25]; p = 0,2299
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	12 (80,0)	0,67 [0,13; 3,47]; p = 0,6286 0,93 [0,70; 1,25]; p = 0,6286 -5,71 [-29,75; 18,32]; p = 0,6286
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	24 (85,7)	-
Schwerwiegende UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	4,15 [0,34; 50,10]; p = 0,2311 3,73 [0,37; 37,88]; p = 0,2311 9,76 [-8,76; 28,29]; p = 0,2311
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Schwere UE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4097 NE [NE; NE]; p = 0,4097 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,4097
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	2,00 [0,25; 15,85]; p = 0,5054 1,87 [0,29; 11,95]; p = 0,5054 6,19 [-13,48; 25,86]; p = 0,5054
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	2 (7,1)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

Für die Auswertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse wurden die Ereignisse hepatische Zirrhose, Aszites, Ösophagusvarizen, Hämorrhagie und hepatische Enzephalopathie aus der Auswertung ausgeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-78 dargestellt. Die Häufigkeit der jeglichen UE; schwerwiegenden UE und schweren UE entsprach in ihrer Größenordnung der Auswertung inklusive krankheitsbezogener Ereignisse. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.4.3 UE nach SOC und PT

4.3.1.3.1.4.3.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Jegliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	103 (61,7)	1,23 [0,83; 1,80]; p = 0,3010 1,09 [0,93; 1,27]; p = 0,3010 4,91 [-4,33; 14,16]; p = 0,3010
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	90 (59,6)	1,12 [0,76; 1,67]; p = 0,5643 1,05 [0,89; 1,24]; p = 0,5643 2,84 [-6,77; 12,45]; p = 0,5643
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	172 (56,8)	-
Diarrhoe			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	42 (25,1)	1,74 [1,09; 2,77]; p = 0,0184 1,56 [1,08; 2,24]; p = 0,0184 8,98 [1,20; 16,76]; p = 0,0184
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	51 (33,8)	2,64 [1,68; 4,17]; p < 0,0001 2,09 [1,49; 2,93]; p < 0,0001 17,60 [9,00; 26,21]; p < 0,0001
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	49 (16,2)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Übelkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	43 (25,7)	2,35 [1,45; 3,81]; p = 0,0004 2,00 [1,35; 2,95]; p = 0,0004 12,88 [5,25; 20,51]; p = 0,0004
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	21 (13,9)	1,09 [0,62; 1,93]; p = 0,7588 1,08 [0,66; 1,77]; p = 0,7588 1,04 [-5,65; 7,72]; p = 0,7588
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	39 (12,9)	-
Schmerzen Oberbauch			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	12 (7,2)	0,66 [0,33; 1,31]; p = 0,2292 0,68 [0,36; 1,29]; p = 0,2292 -3,38 [-8,60; 1,85]; p = 0,2292
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	12 (7,9)	0,73 [0,37; 1,46]; p = 0,3751 0,75 [0,40; 1,42]; p = 0,3751 -2,61 [-8,14; 2,92]; p = 0,3751
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	32 (10,6)	-
Abdominalschmerz			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	18 (10,8)	1,81 [0,92; 3,54]; p = 0,0824 1,72 [0,93; 3,18]; p = 0,0824 4,51 [-0,93; 9,95]; p = 0,0824
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	11 (7,3)	1,17 [0,54; 2,54]; p = 0,6819 1,16 [0,57; 2,38]; p = 0,6819 1,01 [-3,95; 5,98]; p = 0,6819
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	19 (6,3)	-
Erbrechen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	20 (12,0)	2,29 [1,16; 4,50]; p = 0,0142 2,13 [1,15; 3,96]; p = 0,0142 6,37 [0,80; 11,93]; p = 0,0142
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	9 (6,0)	1,07 [0,46; 2,45]; p = 0,8799 1,06 [0,49; 2,33]; p = 0,8799 0,35 [-4,23; 4,93]; p = 0,8799
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	17 (5,6)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Obstipation			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	16 (9,6)	1,68 [0,83; 3,38]; p = 0,1448 1,61 [0,84; 3,08]; p = 0,1448 3,64 [-1,56; 8,84]; p = 0,1448
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	10 (6,6)	1,12 [0,51; 2,50]; p = 0,7760 1,11 [0,53; 2,36]; p = 0,7760 0,68 [-4,09; 5,46]; p = 0,7760
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	18 (5,9)	-
Bauch aufgetrieben			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	9 (5,4)	1,02 [0,44; 2,37]; p = 0,9599 1,02 [0,46; 2,26]; p = 0,9599 0,11 [-4,14; 4,36]; p = 0,9599
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	4 (2,6)	0,49 [0,16; 1,49]; p = 0,1980 0,50 [0,17; 1,47]; p = 0,1980 -2,63 [-6,22; 0,96]; p = 0,1980
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	16 (5,3)	-
Zahnschmerzen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	5 (3,0)	0,82 [0,28; 2,40]; p = 0,7158 0,82 [0,29; 2,33]; p = 0,7158 -0,64 [-3,97; 2,70]; p = 0,7158
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	7 (4,6)	1,29 [0,49; 3,40]; p = 0,6050 1,28 [0,51; 3,23]; p = 0,6050 1,01 [-2,95; 4,97]; p = 0,6050
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	11 (3,6)	-
Gastroösophageale Refluxerkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	10 (6,0)	2,35 [0,91; 6,07]; p = 0,0703 2,27 [0,91; 5,64]; p = 0,0703 3,35 [-0,68; 7,37]; p = 0,0703
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	4 (2,6)	1,00 [0,30; 3,39]; p = 0,9956 1,00 [0,31; 3,28]; p = 0,9956 0,01 [-3,12; 3,14]; p = 0,9956
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	8 (2,6)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Abdominale Beschwerden			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	1 (0,6)	0,13 [0,02; 1,04]; p = 0,0242 0,14 [0,02; 1,06]; p = 0,0242 -3,69 [-6,26; -1,13]; p = 0,0242
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	3 (2,0)	0,45 [0,13; 1,61]; p = 0,2098 0,46 [0,13; 1,60]; p = 0,2098 -2,30 [-5,49; 0,88]; p = 0,2098
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	13 (4,3)	-
Hämorrhoiden			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	3 (1,8)	0,49 [0,13; 1,77]; p = 0,2630 0,49 [0,14; 1,75]; p = 0,2630 -1,83 [-4,75; 1,08]; p = 0,2630
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	0,18 [0,02; 1,38]; p = 0,0632 0,18 [0,02; 1,40]; p = 0,0632 -2,97 [-5,44; -0,50]; p = 0,0632
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	11 (3,6)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Jegliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	98 (58,7)	1,10 [0,75; 1,61]; p = 0,6375 1,04 [0,89; 1,22]; p = 0,6375 2,25 [-7,08; 11,57]; p = 0,6375
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	79 (52,3)	0,85 [0,57; 1,25]; p = 0,4060 0,93 [0,77; 1,11]; p = 0,4060 -4,12 [-13,85; 5,61]; p = 0,4060
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	171 (56,4)	-
COVID-19			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	49 (29,3)	1,33 [0,87; 2,04]; p = 0,1855 1,23 [0,91; 1,68]; p = 0,1855 5,58 [-2,83; 13,98]; p = 0,1855
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	32 (21,2)	0,86 [0,54; 1,38]; p = 0,5392 0,89 [0,62; 1,29]; p = 0,5392 -2,57 [-10,66; 5,52]; p = 0,5392
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	72 (23,8)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Harnwegsinfektion			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	19 (11,4)	1,21 [0,66 2,24]; p = 0,5360 1,19 [0,69; 2,05]; p = 0,5360 1,81 [-4,04; 7,65]; p = 0,5360
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	11 (7,3)	0,74 [0,36; 1,53]; p = 0,4181 0,76 [0,39; 1,48]; p = 0,4181 -2,29 [-7,59; 3,02]; p = 0,4181
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	29 (9,6)	-
Infektion der oberen Atemwege			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	13 (7,8)	1,51 [0,71; 3,23]; p = 0,2802 1,47 [0,73; 2,99]; p = 0,2802 2,50 [-2,28; 7,28]; p = 0,2802
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	7 (4,6)	0,87 [0,35; 2,17]; p = 0,7679 0,88 [0,37; 2,09]; p = 0,7679 -0,64 [-4,84; 3,55]; p = 0,7679
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	16 (5,3)	-
Nasopharyngitis			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	9 (5,4)	1,09 [0,47; 2,56]; p = 0,8362 1,09 [0,49; 2,43]; p = 0,8362 0,44 [-3,77; 4,65]; p = 0,8362
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	10 (6,6)	1,36 [0,60; 3,11]; p = 0,4618 1,34 [0,62; 2,91]; p = 0,4618 1,67 [-2,99; 6,33]; p = 0,4618
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	15 (5,0)	-
Sinusitis			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	6 (3,6)	0,72 [0,27; 1,88]; p = 0,4953 0,73 [0,29; 1,84]; p = 0,4953 -1,36 [-5,09; 2,38]; p = 0,4953
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	7 (4,6)	0,93 [0,37; 2,34]; p = 0,8830 0,94 [0,39; 2,25]; p = 0,8830 -0,31 [-4,46; 3,83]; p = 0,8830
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	15 (5,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Bronchitis			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	3 (1,8)	0,41 [0,11; 1,45]; p = 0,1536 0,42 [0,12; 1,45]; p = 0,1536 -2,49 [-5,54; 0,55]; p = 0,1536
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	6 (4,0)	0,92 [0,34; 2,48]; p = 0,8738 0,93 [0,36; 2,39]; p = 0,8738 -0,32 [-4,18; 3,54]; p = 0,8738
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	13 (4,3)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Jegliche Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	70 (41,9)	1,01 [0,69; 1,49]; p = 0,9443 1,01 [0,81; 1,26]; p = 0,9443 0,33 [-8,98; 9,65]; p = 0,9443
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	65 (43,0)	1,06 [0,72; 1,58]; p = 0,7662 1,04 [0,83; 1,30]; p = 0,7662 1,46 [-8,19; 11,11]; p = 0,7662
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	126 (41,6)	-
Arthralgie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	28 (16,8)	1,22 [0,73; 2,05]; p = 0,4556 1,18 [0,76; 1,83]; p = 0,4556 2,58 [-4,32; 9,47]; p = 0,4556
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	19 (12,6)	0,87 [0,49; 1,55]; p = 0,6382 0,89 [0,54; 1,47]; p = 0,6382 -1,61 [-8,20; 4,98]; p = 0,6382
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	43 (14,2)	-
Rückenschmerzen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	19 (11,4)	0,92 [0,51; 1,66]; p = 0,7894 0,93 [0,55; 1,57]; p = 0,7894 -0,83 [-6,90; 5,23]; p = 0,7894
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	11 (7,3)	0,56 [0,28; 1,14]; p = 0,1078 0,60 [0,31; 1,14]; p = 0,1078 -4,93 [-10,47; 0,62]; p = 0,1078
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	37 (12,2)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Muskelspasmen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	7 (4,2)	0,62 [0,26; 1,50]; p = 0,2827 0,64 [0,27; 1,47]; p = 0,2827 -2,41 [-6,54; 1,72]; p = 0,2827
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	10 (6,6)	1,00 [0,46; 2,20]; p = 0,9930 1,00 [0,48; 2,09]; p = 0,9930 0,02 [-4,83; 4,87]; p = 0,9930
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	20 (6,6)	-
Schmerz in einer Extremität			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	7 (4,2)	0,51 [0,21; 1,21]; p = 0,1190 0,53 [0,23; 1,20]; p = 0,1190 -3,73 [-8,03; 0,57]; p = 0,1190
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	4 (2,6)	0,32 [0,11; 0,93]; p = 0,0278 0,33 [0,12; 0,95]; p = 0,0278 -5,27 [-9,25; -1,30]; p = 0,0278
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	24 (7,9)	-
Myalgie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	6 (3,6)	0,99 [0,36; 2,72]; p = 0,9834 0,99 [0,37; 2,63]; p = 0,9834 -0,04 [-3,56; 3,48]; p = 0,9834
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	6 (4,0)	1,10 [0,40; 3,03]; p = 0,8560 1,09 [0,41; 2,90]; p = 0,8560 0,34 [-3,42; 4,10]; p = 0,8560
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	11 (3,6)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Jegliche Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	42 (25,1)	0,95 [0,62; 1,47]; p = 0,8266 0,96 [0,70; 1,33]; p = 0,8266 -0,92 [-9,15; 7,31]; p = 0,8266
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	49 (32,5)	1,36 [0,89; 2,09]; p = 0,1548 1,24 [0,92; 1,68]; p = 0,1548 6,38 [-2,58; 15,33]; p = 0,1548
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	79 (26,1)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	21 (12,6)	1,36 [0,75; 2,47]; p = 0,3121 1,31 [0,77; 2,23]; p = 0,3121 3,00 [-3,02; 9,03]; p = 0,3121
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	16 (10,6)	1,12 [0,59; 2,13]; p = 0,7306 1,11 [0,62; 1,97]; p = 0,7306 1,03 [-4,90; 6,95]; p = 0,7306
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	29 (9,6)	-
Diabetes mellitus Typ 2			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	6 (3,6)	1,09 [0,39; 3,06]; p = 0,8671 1,09 [0,40; 2,94]; p = 0,8671 0,29 [-3,17; 3,76]; p = 0,8671
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	6 (4,0)	1,21 [0,43; 3,40]; p = 0,7140 1,20 [0,45; 3,25]; p = 0,7140 0,67 [-3,04; 4,38]; p = 0,7140
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	10 (3,3)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Jegliche Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	48 (28,7)	1,18 [0,78; 1,81]; p = 0,4342 1,13 [0,83; 1,54]; p = 0,4342 3,33 [-5,10; 11,76]; p = 0,4342
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	44 (29,1)	1,21 [0,78; 1,87]; p = 0,3975 1,15 [0,84; 1,57]; p = 0,3975 3,73 [-5,02; 12,48]; p = 0,3975
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	77 (25,4)	-
Pruritus			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	22 (13,2)	1,85 [1,00; 3,43]; p = 0,0490 1,74 [1,00; 3,02]; p = 0,0490 5,58 [-0,35; 11,52]; p = 0,0490
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	8 (5,3)	0,68 [0,30; 1,56]; p = 0,3615 0,70 [0,32; 1,52]; p = 0,3615 -2,29 [-6,95; 2,36]; p = 0,3615
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	23 (7,6)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Ausschlag			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	8 (4,8)	1,22 [0,49; 3,05]; p = 0,6696 1,21 [0,50; 2,90]; p = 0,6696 0,83 [-3,08; 4,74]; p = 0,6696
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	16 (10,6)	2,87 [1,32; 6,24]; p = 0,0056 2,68 [1,30; 5,51]; p = 0,0056 6,64 [1,26; 12,01]; p = 0,0056
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	12 (4,0)	-
Alopezie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	3 (1,8)	0,54 [0,15; 1,98]; p = 0,3413 0,54 [0,15; 1,95]; p = 0,3413 -1,50 [-4,35; 1,34]; p = 0,3413
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	0,20 [0,02; 1,54]; p = 0,0850 0,20 [0,03; 1,55]; p = 0,0850 -2,64 [-5,03; -0,25]; p = 0,0850
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	10 (3,3)	-
Erkrankungen des Nervensystems			
Jegliche Erkrankungen des Nervensystems			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	47 (28,1)	0,97 [0,64; 1,48]; p = 0,8959 0,98 [0,73; 1,32]; p = 0,8959 -0,57 [-9,08; 7,94]; p = 0,8959
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	31 (20,5)	0,64 [0,40; 1,02]; p = 0,0611 0,72 [0,50; 1,03]; p = 0,0611 -8,18 [-16,40; 0,03]; p = 0,0611
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	87 (28,7)	-
Kopfschmerzen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	21 (12,6)	1,67 [0,90; 3,10]; p = 0,1008 1,59 [0,91; 2,76]; p = 0,1008 4,65 [-1,22; 10,53]; p = 0,1008
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	11 (7,3)	0,91 [0,43; 1,92]; p = 0,8108 0,92 [0,46; 1,83]; p = 0,8108 -0,64 [-5,78; 4,50]; p = 0,8108
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	24 (7,9)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Schwindelgefühl			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	14 (8,4)	1,76 [0,83; 3,74]; p = 0,1388 1,69 [0,84; 3,42]; p = 0,1388 3,43 [-1,43; 8,29]; p = 0,1388
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	5 (3,3)	0,66 [0,23; 1,84]; p = 0,4226 0,67 [0,25; 1,81]; p = 0,4226 -1,64 [-5,40; 2,12]; p = 0,4226
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	15 (5,0)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Jegliche Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	40 (24,0)	0,85 [0,55; 1,31]; p = 0,4616 0,89 [0,64; 1,23]; p = 0,4616 -3,11 [-11,29; 5,07]; p = 0,4616
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	35 (23,2)	0,81 [0,52; 1,28]; p = 0,3727 0,86 [0,61; 1,21]; p = 0,3727 -3,88 [-12,27; 4,50]; p = 0,3727
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	82 (27,1)	-
Schmerzen während eines Eingriffes			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	14 (8,4)	1,37 [0,67; 2,80]; p = 0,3909 1,34 [0,69; 2,60]; p = 0,3909 2,11 [-2,90; 7,12]; p = 0,3909
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	6 (4,0)	0,62 [0,24; 1,58]; p = 0,3120 0,63 [0,26; 1,55]; p = 0,3120 -2,30 [-6,44; 1,85]; p = 0,3120
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	19 (6,3)	-
Sturz			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	5 (3,0)	0,55 [0,20; 1,54]; p = 0,2508 0,57 [0,21; 1,52]; p = 0,2508 -2,29 [-5,90; 1,32]; p = 0,2508
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	4 (2,6)	0,49 [0,16; 1,49]; p = 0,1980 0,50 [0,17; 1,47]; p = 0,1980 -2,63 [-6,22; 0,96]; p = 0,1980
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	16 (5,3)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Kontusion			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	2 (1,2)	0,36 [0,08; 1,64]; p = 0,1666 0,36 [0,08; 1,64]; p = 0,1666 -2,10 [-4,70; 0,50]; p = 0,1666
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,0240 NE [NE; NE]; p = 0,0240 -3,30 [-5,31; -1,29]; p = 0,0240
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	10 (3,3)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Jegliche Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	35 (21,0)	0,68 [0,43; 1,07]; p = 0,0914 0,75 [0,53; 1,06]; p = 0,0914 -7,09 [-15,08; 0,89]; p = 0,0914
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	29 (19,2)	0,61 [0,38; 0,98]; p = 0,0405 0,68 [0,47; 0,99]; p = 0,0405 -8,85 [-16,91; -0,78]; p = 0,0405
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	85 (28,1)	-
Ermüdung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	21 (12,6)	1,26 [0,70; 2,28]; p = 0,4382 1,23 [0,73; 2,07]; p = 0,4382 2,34 [-3,73; 8,42]; p = 0,4382
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	9 (6,0)	0,56 [0,26; 1,20]; p = 0,1304 0,58 [0,28; 1,19]; p = 0,1304 -4,27 [-9,36; 0,82]; p = 0,1304
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	31 (10,2)	-
Fieber			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	5 (3,0)	0,59 [0,21; 1,66]; p = 0,3145 0,60 [0,22; 1,63]; p = 0,3145 -1,96 [-5,51; 1,60]; p = 0,3145
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	3 (2,0)	0,39 [0,11; 1,37]; p = 0,1273 0,40 [0,12; 1,36]; p = 0,1273 -2,96 [-6,27; 0,34]; p = 0,1273
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	15 (5,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Ödem peripher			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	7 (4,2)	1,28 [0,48; 3,43]; p = 0,6204 1,27 [0,49; 3,27]; p = 0,6204 0,89 [-2,75; 4,54]; p = 0,6204
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	4 (2,6)	0,80 [0,25; 2,59]; p = 0,7053 0,80 [0,26; 2,52]; p = 0,7053 -0,65 [-3,91; 2,61]; p = 0,7053
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	10 (3,3)	-
Untersuchungen			
Jegliche Untersuchungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	30 (18,0)	0,74 [0,46; 1,20]; p = 0,2211 0,79 [0,54; 1,16]; p = 0,2211 -4,81 [-12,30; 2,69]; p = 0,2211
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	31 (20,5)	0,88 [0,54; 1,41]; p = 0,5870 0,90 [0,62; 1,31]; p = 0,5870 -2,24 [-10,23; 5,75]; p = 0,5870
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	69 (22,8)	-
SARS-CoV-2-Test positiv			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	5 (3,0)	0,90 [0,30; 2,69]; p = 0,8565 0,91 [0,32; 2,61]; p = 0,8565 -0,31 [-3,58; 2,97]; p = 0,8565
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	0,20 [0,02; 1,54]; p = 0,0850 0,20 [0,03; 1,55]; p = 0,0850 -2,64 [-5,03; -0,25]; p = 0,0850
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	10 (3,3)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Jegliche Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	29 (17,4)	1,06 [0,64; 1,76]; p = 0,8106 1,05 [0,69; 1,60]; p = 0,8106 0,86 [-6,24; 7,97]; p = 0,8106
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	22 (14,6)	0,86 [0,50; 1,49]; p = 0,5954 0,88 [0,56; 1,40]; p = 0,5954 -1,93 [-8,94; 5,08]; p = 0,5954
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	50 (16,5)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Husten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	7 (4,2)	0,84 [0,34; 2,10]; p = 0,7093 0,85 [0,35; 2,04]; p = 0,7093 -0,76 [-4,66; 3,14]; p = 0,7093
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	7 (4,6)	0,93 [0,37; 2,34]; p = 0,8830 0,94 [0,39; 2,25]; p = 0,8830 -0,31 [-4,46; 3,83]; p = 0,8830
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	15 (5,0)	-
Schmerzen im Oropharynx			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	8 (4,8)	1,47 [0,57; 3,81]; p = 0,4205 1,45 [0,58; 3,61]; p = 0,4205 1,49 [-2,32; 5,30]; p = 0,4205
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	0,20 [0,02; 1,54]; p = 0,0850 0,20 [0,03; 1,55]; p = 0,0850 -2,64 [-5,03; -0,25]; p = 0,0850
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	10 (3,3)	-
Psychiatrische Erkrankungen			
Jegliche Psychiatrische Erkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	22 (13,2)	1,13 [0,64; 1,99]; p = 0,6835 1,11 [0,68; 1,82]; p = 0,6835 1,29 [-5,00; 7,58]; p = 0,6835
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	12 (7,9)	0,64 [0,32; 1,27]; p = 0,1990 0,67 [0,36; 1,25]; p = 0,1990 -3,93 [-9,58; 1,71]; p = 0,1990
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	36 (11,9)	-
Schlaflosigkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	3 (1,8)	0,38 [0,11; 1,33]; p = 0,1166 0,39 [0,11; 1,33]; p = 0,1166 -2,82 [-5,93; 0,28]; p = 0,1166
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	5 (3,3)	0,71 [0,25; 2,00]; p = 0,5116 0,72 [0,26; 1,95]; p = 0,5116 -1,31 [-5,01; 2,40]; p = 0,5116
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	14 (4,6)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Angst			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	4 (2,4)	0,65 [0,20; 2,08]; p = 0,4659 0,66 [0,21; 2,04]; p = 0,4659 -1,24 [-4,37; 1,90]; p = 0,4659
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	5 (3,3)	0,91 [0,31; 2,67]; p = 0,8621 0,91 [0,32; 2,58]; p = 0,8621 -0,32 [-3,87; 3,23]; p = 0,8621
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	11 (3,6)	-
Gefäßerkrankungen			
Jegliche Gefäßerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	19 (11,4)	0,87 [0,48; 1,56]; p = 0,6374 0,88 [0,53; 1,48]; p = 0,6374 -1,49 [-7,61; 4,62]; p = 0,6374
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	12 (7,9)	0,58 [0,30; 1,15]; p = 0,1175 0,62 [0,33; 1,14]; p = 0,1175 -4,92 [-10,65; 0,81]; p = 0,1175
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	13 (12,9)	-
Hypertonie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	9 (5,4)	0,69 [0,31; 1,54]; p = 0,3645 0,71 [0,34; 1,50]; p = 0,3645 -2,20 [-6,74; 2,34]; p = 0,3645
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	8 (5,3)	0,68 [0,30; 1,56]; p = 0,3615 0,70 [0,32; 1,52]; p = 0,3615 -2,29 [-6,95; 2,36]; p = 0,3615
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	23 (7,6)	-
Leber- und Gallenerkrankungen			
Jegliche Leber- und Gallenerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	18 (10,8)	0,99 [0,54; 1,82]; p = 0,9700 0,99 [0,58; 1,70]; p = 0,9700 -0,11 [-5,98; 5,75]; p = 0,9700
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	12 (7,9)	0,71 [0,35; 1,41]; p = 0,3226 0,73 [0,39; 1,37]; p = 0,3226 -2,94 [-8,50; 2,62]; p = 0,3226
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	33 (10,9)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Leberzirrhose			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	11 (6,6)	Nicht zutreffend ^b
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	8 (5,3)	Nicht zutreffend ^b
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	23 (7,6)	-
Augenerkrankungen			
Jegliche Augenerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	8 (4,8)	0,46 [0,20; 1,02]; p = 0,0518 0,48 [0,23; 1,03]; p = 0,0518 -5,11 [-9,78; -0,44]; p = 0,0518
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	14 (9,3)	0,93 [0,48; 1,81]; p = 0,8309 0,94 [0,51; 1,71]; p = 0,8309 -0,63 [-6,35; 5,09]; p = 0,8309
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	30 (9,9)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Jegliche Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	5 (3,0)	0,32 [0,12; 0,84]; p = 0,0148 0,34 [0,13; 0,86]; p = 0,0148 -5,92 [-10,04; -1,80]; p = 0,0148
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	20 (13,2)	1,56 [0,84; 2,89]; p = 0,1532 1,49 [0,86; 2,56]; p = 0,1532 4,33 [-1,95; 10,62]; p = 0,1532
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	27 (8,9)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Jegliche Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	10 (6,0)	0,65 [0,31; 1,38]; p = 0,2601 0,67 [0,33; 1,35]; p = 0,2601 -2,92 [-7,74; 1,90]; p = 0,2601
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	9 (6,0)	0,65 [0,30; 1,41]; p = 0,4753 0,67 [0,32; 1,39]; p = 0,4753 -2,95 [-7,91; 2,00]; p = 0,4753
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	27 (8,9)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Anämie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	6 (3,6)	0,90 [0,33; 2,45]; p = 0,8425 0,91 [0,35; 2,37]; p = 0,8425 -0,37 [-3,94; 3,21]; p = 0,8425
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	4 (2,6)	0,66 [0,21; 2,08]; p = 0,4753 0,67 [0,22; 2,04]; p = 0,4753 -1,31 [-4,69; 2,06]; p = 0,4753
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	12 (4,0)	-
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Jegliche Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	10 (6,0)	0,86 [0,39; 1,86]; p = 0,6935 0,86 [0,42; 1,79]; p = 0,6935 -0,94 [-5,54; 3,65]; p = 0,6935
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	11 (7,3)	1,06 [0,49; 2,25]; p = 0,8896 1,05 [0,52; 2,12]; p = 0,8896 0,35 [-4,68; 5,39]; p = 0,8896
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	21 (6,9)	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Jegliche Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	10 (6,0)	1,01 [0,45; 2,24]; p = 0,9834 1,01 [0,48; 2,13]; p = 0,9834 0,05 [-4,43; 4,52]; p = 0,9834
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	12 (7,9)	1,37 [0,64; 2,92]; p = 0,4175 1,34 [0,66; 2,70]; p = 0,4175 2,01 [-3,06; 7,08]; p = 0,4175
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	18 (5,9)	-
Herzerkrankungen			
Jegliche Herzerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	9 (5,4)	0,85 [0,38; 1,93]; p = 0,6992 0,86 [0,40; 1,86]; p = 0,6992 -0,88 [-5,26; 3,50]; p = 0,6992
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	10 (6,6)	1,06 [0,48; 2,34]; p = 0,8851 1,06 [0,50; 2,21]; p = 0,8851 0,35 [-4,46; 5,17]; p = 0,8851

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	19 (6,3)	-
Erkrankungen des Immunsystems			
Jegliche Erkrankungen des Immunsystems			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	11 (6,6)	1,35 [0,61; 3,02]; p = 0,4577 1,33 [0,63; 2,83]; p = 0,4577 1,64 [-2,85; 6,12]; p = 0,4577
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	11 (7,3)	1,51 [0,68; 3,37]; p = 0,3132 1,47 [0,69; 3,12]; p = 0,3132 2,33 [-2,48; 7,15]; p = 0,3132
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	15 (5,0)	-
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinthsystems			
Jegliche Erkrankungen des Ohrs und Labyrinthsystems			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	13 (7,8)	2,05 [0,91; 4,60]; p = 0,0770 1,97 [0,92; 4,21]; p = 0,0770 3,82 [-0,79; 8,44]; p = 0,0770
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	4 (2,6)	0,66 [0,21; 2,08]; p = 0,4753 0,67 [0,22; 2,04]; p = 0,4753 -1,31 [-4,69; 2,06]; p = 0,4753
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	12 (4,0)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben, Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. b: Die vorgelegten Daten zur Leberzirrhose wurden als unerwünschte Ereignisse im Rahmen einer Sicherheitszusammenfassung gemeldet und sollten nicht als Bewertung der Wirksamkeit angesehen werden. Die Aufsichtsbehörden haben angeordnet, dass die Endpunkte, die als Teil der 54-Monats-Ergebnisbewertung berücksichtigt werden, bis zum Abschluss der Studie nicht beschrieben oder statistisch ausgewertet werden dürfen. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)			

UE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-79 dargestellt.

Auf Ebene der spezifischen UE jeglichen Schweregrades wurden in der Studie MAESTRO-NASH bis Woche 52 die meisten Ereignisse für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (61,7 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vs. 59,6 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. 56,8 % im Kontrollarm), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (58,7 % vs. 52,3 % vs. 56,4 %) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (41,9 % vs. 43,0 % vs. 41,6 %) berichtet.

Für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom liegen zu Woche 52 für folgende SOC und PT statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo vor:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - PT Abdominale Beschwerden: RR [95 %-KI] = 0,14 [0,02; 1,06]; p = 0,0242
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: RR [95 %-KI] = 0,34 [0,13; 0,86]; p = 0,0148

Für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom liegen zu Woche 52 für folgende SOC und PT statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo vor:

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
 - PT Schmerzen in einer Extremität: RR [95 %-KI] = 0,33 [0,12; 0,95]; p = 0,0278
- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
 - PT Kontusion: RR [95 %-KI] = NE [NE; NE]; p = 0,0240; RD [95 %-KI] = -3,30 [-5,31; 1,29]; p = 0,0240
- SOC Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort: RR [95 %-KI] = 0,68 [0,47; 0,99]; p = 0,0405

Für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom liegen zu Woche 52 für folgende SOC und PT statistisch signifikante Nachteile gegenüber Placebo vor:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - PT Diarrhoe: RR [95 %-KI] = 1,56 [1,08; 2,24]; p = 0,0184
 - PT Übelkeit: RR [95 %-KI] = 2,00 [1,35; 2,95]; p = 0,0004
 - PT Erbrechen: RR [95 %-KI] = 2,13 [1,15; 3,96]; p = 0,0142
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - PT Pruritus RR [95 %-KI] = 1,74 [1,00; 3,02]; p = 0,0490

Für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom liegen zu Woche 52 für folgende SOC und PT statistisch signifikante Nachteile gegenüber Placebo vor:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - PT Diarrhoe: RR [95 %-KI] = 2,09 [1,49; 2,93]; p < 0,0001
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - PT Ausschlag: RR [95 %-KI] = 2,68 [1,30; 5,51]; 0,0056

Für die meisten anderen UE nach SOC und PT sind die Anteile in den drei Behandlungsarmen ähnlich.

4.3.1.3.1.4.3.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bis Woche 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MGL-3196-05 – Label-Population			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Jegliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	10 (55,6)	2,92 [0,77; 11,07]; p = 0,1111 1,85 [0,84; 4,07]; p = 0,1111 25,56 [-4,95; 56,06]; p = 0,1111
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	6 (30,0)	
Diarrhoe			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	9 (50,0)	19,00 [2,08; 173,72]; p = 0,0017 10,00 [1,40; 71,38]; p = 0,0017 45,00 [20,00; 70,00]; p = 0,0017
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Übelkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	4 (22,2)	2,57 [0,41; 16,12]; p = 0,3022 2,22 [0,46; 10,72]; p = 0,3022 12,22 [-11,05; 35,50]; p = 0,3022
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	2 (10,0)	
Schmerzen Oberbauch			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	2 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,1256 NE [NE; NE]; p = 0,1256 11,11 [-3,41; 25,63]; p = 0,1256
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	0 (0,0)	
Gastroösophageale Refluxerkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1681 NE [NE; NE]; p = 0,1681 -10,00 [-23,15; 3,15]; p = 0,1681
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	2 (10,0)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Jegliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	8 (44,4)	1,87 [0,49; 7,08]; p = 0,3567 1,48 [0,64; 3,45]; p = 0,3567 14,44 [-16,06; 44,95]; p = 0,3567
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	6 (30,0)	
Harnwegsinfektion			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	3 (16,7)	0,80 [0,15; 4,18]; p = 0,7913 0,83 [0,22; 3,23]; p = 0,7913 -3,33 [-27,90; 21,24]; p = 0,7913
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	4 (20,0)	
Untersuchungen			
Jegliche Untersuchungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	3 (16,7)	0,60 [0,12; 2,97]; p = 0,5292 0,67 [0,19; 2,40]; p = 0,5292 -8,33 [-33,96; 17,29]; p = 0,5292
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	5 (25,0)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Jegliche Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	3 (16,7)	0,60 [0,12; 2,97]; p = 0,5292 0,67 [0,19; 2,40]; p = 0,5292 -8,33 [-33,96; 17,29]; p = 0,5292
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	5 (25,0)	

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Rückenschmerzen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	2 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,1256 NE [NE; NE]; p = 0,1256 11,11 [-3,41; 25,63]; p = 0,1256
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	0 (0,0)	
Psychiatrische Erkrankungen			
Jegliche Psychiatrische Erkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	4 (22,2)	1,62 [0,31; 8,48]; p = 0,5664 1,48 [0,38; 5,74]; p = 0,5664 7,22 [-17,55; 32,00]; p = 0,5664
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	3 (15,0)	
Angst			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	2 (11,1)	2,38 [0,20; 28,67]; p = 0,4855 2,22 [0,22; 22,49]; p = 0,4855 6,11 [-11,27; 23,49]; p = 0,4855
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Jegliche Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	3 (16,7)	1,13 [0,20; 6,49]; p = 0,8881 1,11 [0,26; 4,82]; p = 0,8881 1,67 [-21,60; 24,93]; p = 0,8881
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	3 (15,0)	
Muskelzerrung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	1 (5,6)	0,53 [0,04; 6,39]; p = 0,6119 0,56 [0,05; 5,62]; p = 0,6119 -4,44 [-21,32; 12,43]; p = 0,6119
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	2 (10,0)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Jegliche Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	4 (22,2)	5,43 [0,55; 54,01]; p = 0,1168 4,44 [0,55; 36,18]; p = 0,1168 17,22 [-4,23; 38,67]; p = 0,1168
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Husten			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	2 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,1256 NE [NE; NE]; p = 0,1256 11,11 [-3,41; 25,63]; p = 0,1256
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	0 (0,0)	

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems			
Jegliche Erkrankungen des Nervensystems			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	1 (5,6)	0,33 [0,03; 3,53]; p = 0,3435 0,37 [0,04; 3,25]; p = 0,3435 -9,44 [-28,34; 9,45]; p = 0,3435
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	3 (15,0)	
Schwindelgefühl			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1681 NE [NE; NE]; p = 0,1681 -10,00 [-23,15; 3,15]; p = 0,1681
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	2 (10,0)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Jegliche Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	3 (16,7)	3,80 [0,36; 40,34]; p = 0,2420 3,33 [0,38; 29,25]; p = 0,2420 11,67 [-8,02; 31,36]; p = 0,2420
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Jegliche Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	1 (5,6)	0,53 [0,04; 6,39]; p = 0,6119 0,56 [0,05; 5,62]; p = 0,6119 -4,44 [-21,32; 12,43]; p = 0,6119
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	2 (10,0)	
Gefäßerkrankungen			
Jegliche Gefäßerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	1 (5,6)	0,53 [0,04; 6,39]; p = 0,6119 0,56 [0,05; 5,62]; p = 0,6119 -4,44 [-21,32; 12,43]; p = 0,6119
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	2 (10,0)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Jegliche Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	2 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,1256 NE [NE; NE]; p = 0,1256 11,11 [-3,41; 25,63]; p = 0,1256
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	0 (0,0)	

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Appetit vermindert			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	2 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,1256 NE [NE; NE]; p = 0,1256 11,11 [-3,41; 25,63]; p = 0,1256
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	0 (0,0)	
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15. Mai 2018 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)			

UE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-94 dargestellt.

Auf Ebene der spezifischen UE jeglichen Schweregrades wurden in der Studie MGL-3196-05 bis Woche 36 die meisten Ereignisse für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (55,6 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vs. 30,0 % im Kontrollarm), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (44,4 % vs. 30,0 %), „Untersuchungen“ (16,7 % vs. 25,0 %) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (16,7 % vs. 25,0 %) berichtet.

Für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ lag für den PT „Diarrhoe“ zu Woche 36 ein statistisch signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm vor (RR [95 %-KI] = 10,00 [1,40; 71,38]; p = 0,0017).

4.3.1.3.1.4.3 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Jegliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	4 (44,4)	1,44 [0,31; 6,62]; p = 0,6385 1,24 [0,51; 3,01]; p = 0,6385 8,73 [-28,27; 45,73]; p = 0,6385
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	7 (46,7)	1,58 [0,44; 5,64]; p = 0,4839 1,31 [0,63; 2,72]; p = 0,4839 10,95 [-19,91; 41,81]; p = 0,4839
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	10 (35,7)	-
Diarrhoe			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	1,31 [0,21; 8,32]; p = 0,7712 1,24 [0,29; 5,35]; p = 0,7712 4,37 [-26,28; 35,01]; p = 0,7712
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	4 (26,7)	1,67 [0,37; 7,48]; p = 0,4985 1,49 [0,47; 4,74]; p = 0,4985 8,81 [-17,69; 35,31]; p = 0,4985
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	5 (17,9)	-
Übelkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4097 NE [NE; NE]; p = 0,4097 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,4097
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	3 (20,0)	3,25 [0,48; 22,07]; p = 0,2100 2,80 [0,52; 14,96]; p = 0,2100 12,86 [-9,52; 35,23]; p = 0,2100
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	2 (7,1)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Schmerzen Oberbauch			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4097 NE [NE; NE]; p = 0,4097 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,4097
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	2,00 [0,25; 15,85]; p = 0,5054 1,87 [0,29; 11,95]; p = 0,5054 6,19 [-13,48; 25,86]; p = 0,5054
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	2 (7,1)	-
Gastroösophageale Refluxerkrankung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4097 NE [NE; NE]; p = 0,4097 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,4097
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	2,00 [0,25; 15,85]; p = 0,5054 1,87 [0,29; 11,95]; p = 0,5054 6,19 [-13,48; 25,86]; p = 0,5054
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	2 (7,1)	-
Erbrechen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	3,38 [0,19; 60,24]; p = 0,3842 3,11 [0,22; 44,84]; p = 0,3842 7,54 [-14,11; 29,19]; p = 0,3842
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	4,15 [0,34; 50,10]; p = 0,2311 3,73 [0,37; 37,88]; p = 0,2311 9,76 [-8,76; 28,29]; p = 0,2311
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Leistenbruch			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Jegliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	0,51 [0,09; 2,96]; p = 0,4519 0,62 [0,17; 2,33]; p = 0,4519 -13,49 [-45,94; 18,95]; p = 0,4519
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	0,28 [0,05; 1,48]; p = 0,1189 0,37 [0,09; 1,49]; p = 0,1189 -22,38 [-47,10; 2,34]; p = 0,1189
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	10 (35,7)	-
COVID-19			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	0,58 [0,06; 5,69]; p = 0,6329 0,62 [0,08; 4,65]; p = 0,6329 -6,75 [-31,70; 18,21]; p = 0,6329
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,0817 NE [NE; NE]; p = 0,0817 -17,86 [-32,04; -3,67]; p = 0,0817
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	5 (17,9)	-
Tinea cruris			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Jegliche Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	4 (44,4)	1,69 [0,36; 7,84]; p = 0,5013 1,38 [0,56; 3,43]; p = 0,5013 12,30 [-24,48; 49,09]; p = 0,5013
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,0135 NE [NE; NE]; p = 0,0135 -32,14 [-49,44; -14,84]; p = 0,0135
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	9 (32,1)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Arthralgie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	3,71 [0,44; 31,26]; p = 0,2050 3,11 [0,51; 19,02]; p = 0,2050 15,08 [-13,71; 43,87]; p = 0,2050
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,2891 NE [NE; NE]; p = 0,2891 -7,14 [-16,68; 2,40]; p = 0,2891
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	2 (7,1)	-
Muskelspasmen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,2299 NE [NE; NE]; p = 0,2299 -14,29 [-27,25; -1,32]; p = 0,2299
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1243 NE [NE; NE]; p = 0,1243 -14,29 [-27,25; -1,32]; p = 0,1243
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	4 (14,3)	-
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	3,38 [0,19; 60,24]; p = 0,3842 3,11 [0,22; 44,84]; p = 0,3842 7,54 [-14,11; 29,19]; p = 0,3842
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Sjögren-Syndrom			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Untersuchungen			
Jegliche Untersuchungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1292 NE [NE; NE]; p = 0,1292 -21,43 [-36,63; -6,23]; p = 0,1292
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	3 (20,0)	0,92 [0,19; 4,34]; p = 0,9126 0,93 [0,27; 3,21]; p = 0,9126 -1,43 [-26,74; 23,88]; p = 0,9126
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	6 (21,4)	-
Erkrankungen des Nervensystems			
Jegliche Erkrankungen des Nervensystems			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	1,05 [0,17; 6,42]; p = 0,9599 1,04 [0,25; 4,26]; p = 0,9599 0,79 [-30,33; 31,92]; p = 0,9599
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	0,26 [0,03; 2,41]; p = 0,2114 0,31 [0,04; 2,35]; p = 0,2114 -14,76 [-34,52; 5,00]; p = 0,2114
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	6 (21,4)	-
Kopfschmerzen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3057 NE [NE; NE]; p = 0,3057 -10,71 [-22,17; 0,74]; p = 0,3057
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	0,60 [0,06; 6,28]; p = 0,6632 0,62 [0,07; 5,47]; p = 0,6632 -4,05 [-21,09; 13,00]; p = 0,6632
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	3 (10,7)	-
Karpaltunnelsyndrom			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Schwindelgefühl			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Erinnerungsvermögen eingeschränkt			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Migräne			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Nervenkompression			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Jegliche Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	1,71 [0,26; 11,40]; p = 0,5742 1,56 [0,34; 7,13]; p = 0,5742 7,94 [-22,16; 38,03]; p = 0,5742
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	0,43 [0,04; 4,22]; p = 0,4576 0,47 [0,06; 3,81]; p = 0,4576 -7,62 [-25,71; 10,47]; p = 0,4576
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	4 (14,3)	-
Ermüdung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	7,71 [0,61; 97,85]; p = 0,0746 6,22 [0,64; 60,83]; p = 0,0746 18,65 [-9,37; 46,67]; p = 0,0746
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	1,93 [0,11; 33,21]; p = 0,6460 1,87 [0,13; 27,77]; p = 0,6460 3,10 [-11,28; 17,47]; p = 0,6460
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Jegliche Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	2,38 [0,33; 17,17]; p = 0,3797 2,07 [0,41; 10,52]; p = 0,3797 11,51 [-17,97; 40,99]; p = 0,3797
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	0,60 [0,06; 6,28]; p = 0,6632 0,62 [0,07; 5,47]; p = 0,6632 -4,05 [-21,09; 13,00]; p = 0,6632
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	3 (10,7)	-
Hyperkaliämie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Appetitsteigerung			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Jegliche Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	1,04 [0,09; 11,47]; p = 0,9734 1,04 [0,12; 8,77]; p = 0,9734 0,40 [-23,11; 23,91]; p = 0,9734
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	0,60 [0,06; 6,28]; p = 0,6632 0,62 [0,07; 5,47]; p = 0,6632 -4,05 [-21,09; 13,00]; p = 0,6632
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	3 (10,7)	-
Hustensyndrom der oberen Atemwege			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Jegliche Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	7,71 [0,61; 97,85]; p = 0,0746 6,22 [0,64; 60,83]; p = 0,0746 18,65 [-9,37; 46,67]; p = 0,0746
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	1,93 [0,11; 33,21]; p = 0,6460 1,87 [0,13; 27,77]; p = 0,6460 3,10 [-11,28; 17,47]; p = 0,6460
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Anämie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	3,38 [0,19; 60,24]; p = 0,3842 3,11 [0,22; 44,84]; p = 0,3842 7,54 [-14,11; 29,19]; p = 0,3842
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	1,93 [0,11; 33,21]; p = 0,6460 1,87 [0,13; 27,77]; p = 0,6460 3,10 [-11,28; 17,47]; p = 0,6460
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Splenomegalie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Herzerkrankungen			
Jegliche Herzerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	7,71 [0,61; 97,85]; p = 0,0746 6,22 [0,64; 60,83]; p = 0,0746 18,65 [-9,37; 46,67]; p = 0,0746
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	1,93 [0,11; 33,21]; p = 0,6460 1,87 [0,13; 27,77]; p = 0,6460 3,10 [-11,28; 17,47]; p = 0,6460
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Arteriosklerose der Koronararterie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Koronararterienverschluss			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Jegliche Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	2 (22,2)	7,71 [0,61; 97,85]; p = 0,0746 6,22 [0,64; 60,83]; p = 0,0746 18,65 [-9,37; 46,67]; p = 0,0746
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	1,93 [0,11; 33,21]; p = 0,6460 1,87 [0,13; 27,77]; p = 0,6460 3,10 [-11,28; 17,47]; p = 0,6460
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Sturz			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	3,38 [0,19; 60,24]; p = 0,3842 3,11 [0,22; 44,84]; p = 0,3842 7,54 [-14,11; 29,19]; p = 0,3842
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Arthropodenstich			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Kontusion			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Zahnfraktur			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Psychiatrische Erkrankungen			
Jegliche Psychiatrische Erkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	3,38 [0,19; 60,24]; p = 0,3842 3,11 [0,22; 44,84]; p = 0,3842 7,54 [-14,11; 29,19]; p = 0,3842
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	2 (13,3)	4,15 [0,34; 50,10]; p = 0,2311 3,73 [0,37; 37,88]; p = 0,2311 9,76 [-8,76; 28,29]; p = 0,2311
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Reizbarkeit			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Jegliche Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	1,04 [0,09; 11,47]; p = 0,9734 1,04 [0,12; 8,77]; p = 0,9734 0,40 [-23,11; 23,91]; p = 0,9734
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1887 NE [NE; NE]; p = 0,1887 -10,71 [-22,17; 0,74]; p = 0,1887
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	3 (10,7)	-
Nephrolithiasis			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	3,38 [0,19; 60,24]; p = 0,3842 3,11 [0,22; 44,84]; p = 0,3842 7,54 [-14,11; 29,19]; p = 0,3842
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			
Jegliche gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	3,38 [0,19; 60,24]; p = 0,3842 3,11 [0,22; 44,84]; p = 0,3842 7,54 [-14,11; 29,19]; p = 0,3842
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Gutartige Neubildung der Brustdrüse			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Leber- und Gallenerkrankungen			
Jegliche Leber- und Gallenerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Cholelithiasis			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	1 (11,1)	NE [NE; NE]; p = 0,0737 NE [NE; NE]; p = 0,0737 11,11 [-9,42; 31,64]; p = 0,0737
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

UE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-81 dargestellt.

Auf Ebene der spezifischen UE jeglichen Schweregrades wurden in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 bis Woche 52 die meisten Ereignisse für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (44,4 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vs. 46,7 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. 35,7 % im Kontrollarm) und „Jegliche Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (44,4 % vs. 0,0 % vs. 32,1 %) berichtet.

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen lag zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm vor (RR [95 %-KI] = NE [NE; NE]; p = 0,0135; RD [95 %-KI] = -32,14 [-49,44; -14,84]; p = 0,0135).

4.3.1.3.1.4.4 SUE nach SOC und PT**4.3.1.3.1.4.4.1 Studie MAESTRO-NASH**

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)

Studie SOC PT	N	N (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Jegliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	4 (2,4)	0,44 [0,14; 1,34]; p = 0,1380 0,45 [0,15; 1,33]; p = 0,1380 -2,89 [-6,31; 0,54]; p = 0,1380
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	3 (2,0)	0,36 [0,10; 1,27]; p = 0,0987 0,38 [0,11; 1,27]; p = 0,0987 -3,29 [-6,65; 0,07]; p = 0,0987
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	16 (5,3)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)			

Schwerwiegende UE bis Woche 52 sind im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten (Tabelle 4-82). Es lagen jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungsarmen und Kontrollarm vor.

4.3.1.3.1.4.4.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MGL-3196-05 – Label-Population			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Jegliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Nabelbruch			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15. Mai 2018			
a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (106)			

Schwerwiegende UE bis Woche 36 sind im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei mindestens 5 % der Patienten im Kontrollarm aufgetreten (Tabelle 4-83). Es lag jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen dem Behandlungsarm und Kontrollarm vor.

4.3.1.3.1.4.4.3 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Herzerkrankungen			
Jegliche Herzerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Akuter Myokardinfarkt			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Gefäßerkrankungen			
Jegliche Gefäßerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Hypertonie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

Schwerwiegende UE bis Woche 52 sind einzig in der SOC „Herzerkrankungen“ sowie „Gefäßerkrankungen“ bei mindestens 5 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom aufgetreten (Tabelle 4-82). Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede lagen zwischen Behandlungsarmen und Kontrollarm nicht vor.

4.3.1.3.1.4.5 Schwere UE (≥ Grad 3) nach SOC und PT

4.3.1.3.1.4.5.1 Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)

Studie SOC PT	N	N (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Nicht zutreffend			
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.			

Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

Bis Woche 52 sind in keinem der drei Behandlungsarme schwere UE ($\geq$ Grad 3) nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten (Tabelle 4-85).

4.3.1.3.1.4.5.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE bei $\geq$ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MGL-3196-05 – Label-Population			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Jegliche Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Dysmenorrhoe			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	18	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,3363 NE [NE; NE]; p = 0,3363 -5,00 [-14,55; 4,55]; p = 0,3363
Placebo + optimierte Standardtherapie	20	1 (5,0)	
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15.Mai 2018			
a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (106)			

Schwere UE bis sind bis Woche 36 einzig im SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei mindestens 5 % der Patienten im Kontrollarm aufgetreten (Tabelle 4-86). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsarm und Kontrollarm vor.

4.3.1.3.1.4.5.3 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere UE bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(MAESTRO-NAFLD-1)

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Herzerkrankungen			
Jegliche Herzerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Ischaemische Kardiomyopathie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Gefäßerkrankungen			
Jegliche Gefäßerkrankungen			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie SOC PT	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Hypertonie			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1668 NE [NE; NE]; p = 0,1668 6,67 [-5,96; 19,29]; p = 0,1668
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

Schwere UE bis Woche 52 sind einzig im SOC „Herzerkrankungen“ sowie „Gefäßerkrankungen“ bei mindestens 5 % der Patienten im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom aufgetreten (Tabelle 4-87). Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen Behandlungsarmen und Kontrollarm lagen nicht vor.

4.3.1.3.1.4.6 Therapieabbruch aufgrund von UE**4.3.1.3.1.4.6.1 Studie MAESTRO-NASH**

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)

Studie SOC PT	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MAESTRO-NASH – Label-Population						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Jegliche PT	167	3 (1,8)	151	7 (4,6)	303	3 (1,0)
Diarrhoe	167	0 (0,0)	151	5 (3,3)	303	1 (0,3)
Übelkeit	167	1 (0,6)	151	2 (1,3)	303	0 (0,0)
Abdominalschmerz	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Erbrechen	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Schmerzen Oberbauch	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Dyspepsie	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen						
Jegliche PT	167	3 (1,8)	151	2 (1,3)	303	5 (1,7)
Leberzirrhose	167	3 (1,8)	151	2 (1,3)	303	5 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Jegliche PT	167	3 (1,8)	151	1 (0,7)	303	3 (1,0)
Ermüdung	167	2 (1,2)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Brustkorbbeschwerden	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Tod	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Multiorgandysfunktionssyndrom	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	0 (0,0)
Thrombose an einem Herzklappenersatz	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Jegliche PT	167	0 (0,0)	151	5 (3,3)	303	2 (0,7)
Pruritus	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	1 (0,3)
Ausschlag	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	1 (0,3)
Urtikaria	167	0 (0,0)	151	2 (1,3)	303	0 (0,0)
Hyperhidrosis	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Psoriasis	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)

Studie SOC PT	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Nervensystems						
Jegliche PT	167	2 (1,2)	151	0 (0,0)	303	3 (1,0)
Kopfschmerzen	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Hypoglykämisches Koma	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	0 (0,0)
Neuromyopathie	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Parkinsonismus	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Herzerkrankungen						
Jegliche PT	167	0 (0,0)	151	2 (1,3)	303	1 (0,3)
Angina pectoris	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Intrakardialer Thrombus	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)
Ventrikuläre Extrasystolen	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Jegliche PT	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	2 (0,7)
Arthralgie	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Knochenschmerzen	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	0 (0,0)
Ostitis deformans	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Jegliche PT	167	1 (0,6)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)
Adipositas	167	1 (0,6)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Jegliche PT	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Blasenübergangszellkarzinom	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Hepatozelluläres Karzinom	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems						
Jegliche PT	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Anaphylaktischer Schock	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Jegliche PT	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	0 (0,0)
Pneumonie	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	0 (0,0)
Septischer Schock	167	1 (0,6)	151	0 (0,0)	303	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Jegliche PT	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)
Sturz	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)

Studie SOC PT	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Untersuchungen						
Jegliche PT	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Leberenzym erhöht	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Jegliche PT	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	167	0 (0,0)	151	1 (0,7)	303	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen						
Jegliche PT	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Schlechter venöser Zugang	167	0 (0,0)	151	0 (0,0)	303	1 (0,3)
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)						

Tabelle 4-88 stellt die Ergebnisse für die Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT deskriptiv dar.

In der Studie MAESTRO-NASH erfolgten Therapieabbrüche bis Woche 52 hauptsächlich aufgrund von UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (1,8 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vs. 4,6 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. 1,0 % im Kontrollarm), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (0,0 % vs. 3,3 % vs. 0,7 %), „Leber- und Gallenerkrankungen (1,8 % vs. 1,3 % vs. 1,7 %) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (1,8 % vs. 0,7 % vs. 1,0 %).

4.3.1.3.1.4.6.2 Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MGL-3196-05)

Studie SOC PT	80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
MGL-3196-05 – Label-Population				
Nicht zutreffend.				
Datenschnitt für die Studie MGL-3196-05: 15.Mai 2018 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)				

Bis Woche 36 sind in keinem Studienarm UE, die zum Therapieabbruch führten, aufgetreten (Tabelle 4-89).

4.3.1.3.1.4.6.3 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie SOC PT	Resmetirom 80 mg + optimierte Standardtherapie		Resmetirom 100 mg + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Jegliche PT	9	0 (0,0)	15	0 (0,0)	28	1 (3,6)
Muskelspasmen	9	0 (0,0)	15	0 (0,0)	28	1 (3,6)
Psychiatrische Erkrankungen						
Jegliche PT	9	0 (0,0)	15	1 (6,7)	28	0 (0,0)
Unruhe	9	0 (0,0)	15	1 (6,7)	28	0 (0,0)
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)						

Tabelle 4-90 stellt die Ergebnisse für die Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT deskriptiv dar.

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 erfolgten Therapieabbrüche bis Woche 52 aufgrund von UE der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (0 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vs. 0 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. 3,6 % im Kontrollarm); und „Psychiatrische Erkrankungen“ (0 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vs. 1,6 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. 0 % im Kontrollarm).

4.3.1.3.1.4.7 UE von besonderem Interesse**4.3.1.3.1.4.7.1 Studie MAESTRO-NASH**

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – 3-PT MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Jegliche 3-PT MACE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	1 (0,6)	1,82 [0,11; 29,27]; p = 0,6683 1,81 [0,11; 28,82]; p = 0,6683 0,27 [-1,07; 1,61]; p = 0,6683
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	2,01 [0,13; 32,41]; p = 0,6145 2,01 [0,13; 31,86]; p = 0,6145 0,33 [-1,11; 1,78] p = 0,6145
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	1 (0,3)	-
Schwerwiegende 3-PT MACE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	1 (0,6)	1,82 [0,11; 29,27]; p = 0,6683 1,81 [0,11; 28,82]; p = 0,6683 0,27 [-1,07; 1,61]; p = 0,6683
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	2,01 [0,13; 32,41]; p = 0,6145 2,01 [0,13; 31,86]; p = 0,6145 0,33 [-1,11; 1,78]; p = 0,6145
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	1 (0,3)	-
Schwere 3-PT MACE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	NE [NE; NE]; p = 0,1562 NE [NE; NE]; p = 0,1562 0,66 [-0,63; 1,96]; p = 0,1562
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	0 (0,0)	-

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Nicht schwere 3-PT MACE (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	1 (0,6)	1,82 [0,11; 29,27]; p = 0,6683 1,81 [0,11; 28,82]; p = 0,6683 0,27 [-1,07; 1,61]; p = 0,6683
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4797 NE [NE; NE]; p = 0,4797 -0,33 [-0,98; 0,32]; p = 0,4797
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	1 (0,3)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben, Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Die 3-PT-MACE umfasst nicht tödliche Schlaganfälle, nicht tödliche Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)			

In Tabelle 4-91 sind die Ergebnisse für 3-PT MACE als UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) dargestellt.

In der MAESTRO-NASH Studie liegen für die 3-PT MACE bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – weitere MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Jegliche weitere MACE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1359 NE [NE; NE]; p = 0,1359 -1,32 [-2,61; -0,03]; p = 0,1359
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	0,50 [0,06; 4,50]; p = 0,5269 0,50 [0,06; 4,45]; p = 0,5269 -0,66 [-2,48; 1,17]; p = 0,5269
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	4 (1,3)	-
Schwerwiegende weitere MACE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1971 NE [NE; NE]; p = 0,1971 -0,99 [-2,10; 0,12]; p = 0,1971
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	0,67 [0,07; 6,46]; p = 0,7247 0,67 [0,07; 6,38]; p = 0,7247 -0,33 [-2,04; 1,38]; p = 0,7247
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	3 (1,0)	-
Schwere weitere MACE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,1971 NE [NE; NE]; p = 0,1971 -0,99 [-2,10; 0,12]; p = 0,1971
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	1 (0,7)	0,67 [0,07; 6,46]; p = 0,7247 0,67 [0,07; 6,38]; p = 0,7247 -0,33 [-2,04; 1,38]; p = 0,7247
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	3 (1,0)	-

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
Nicht schwere weitere MACE (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4574 NE [NE; NE]; p = 0,4574 -0,33 [-0,98, 0,32]; p = 0,4574
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4797 NE [NE; NE]; p = 0,4797 -0,33 [-0,98, 0,32]; p = 0,4797
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	1 (0,3)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben, Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1 Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)			

In Tabelle 4-92 sind die Ergebnisse für weitere MACE als UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) dargestellt.

In der MAESTRO-NASH Studie liegen für die weiteren MACE bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – DILI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NASH)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
MAESTRO-NASH – Label-Population			
Jegliche DILI			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	0 (0,0)	-
Schwerwiegende DILI			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	0 (0,0)	-
Schwere DILI (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	0 (0,0)	-

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
Nicht schwere DILI (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	167	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	151	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	303	0 (0,0)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NASH: 13. Januar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)			

Tabelle 4-93 stellt die Ergebnisse der DILI als UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) dar.

In keinem der drei Studienarme der MAESTRO-NASH Studie ist in der Label-Population bis Woche 52 ein DILI aufgetreten.

4.3.1.3.1.4.7.2 Studie MAESTRO-NAFLD-1

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Jegliche MACE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Schwerwiegende MACE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Schwere MACE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Nicht schwere MACE (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: MACE umfassen kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Unfall. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

In Tabelle 4-94 sind die Ergebnisse für MACE als UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) dargestellt. In der MAESTRO-NAFLD-1 Studie liegen für die MACE bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) – andere CV UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Jegliche andere CV UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Schwerwiegende andere CV UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Schwere andere CV UE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Nicht schwere andere CV UE (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,5654 NE [NE; NE]; p = 0,5654 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,5654
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,4589 NE [NE; NE]; p = 0,4589 -3,57 [-10,45; 3,30]; p = 0,4589
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	1 (3,6)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Hinweis: Andere CV UE umfassen Krankenhausaufenthalte/Behandlungen in der Notaufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz, Krankenhausaufenthalte aufgrund von instabiler Angina pectoris sowie dringende oder notfallmäßige koronare Revaskularisationen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

In Tabelle 4-95 sind die Ergebnisse für andere CV UE als UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) dargestellt. Es traten keine Ereignisse in den jeweiligen Behandlungsarmen auf. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) –DILI UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAESTRO-NAFLD-1)

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MAESTRO-NAFLD-1 – Label-Population			
Jegliche DILI UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Schwerwiegende DILI UE			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Schwere DILI UE (≥ Grad 3)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-

Studie	N	n (%)	Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert RD [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Nicht schwere DILI UE (≤ Grad 2)			
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	9	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Placebo + optimierte Standardtherapie	28	0 (0,0)	-
Datenschnitt für die Studie MAESTRO-NAFLD-1: 27. Februar 2023 a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden die asymptotischen 95 %-KI von Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)			

In Tabelle 4-96 sind die Ergebnisse für DILI als UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) dargestellt. In der MAESTRO-NAFLD-1 Studie liegen für die DILI bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. post hoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder post hoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Zur Untersuchung, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder es Belege (p-Interaktionswert $< 0,05$) für eine Effektmodifikation gab, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Folgenden werden die hierzu durchgeführten Interaktionstests anhand der p-Interaktionswerte sowie bei Beleg einer Effektmodifikation (p-Interaktionswerte $< 0,05$) die jeweilige Subgruppenanalyse im Detail dargestellt. Die Subgruppenanalysen, die keinen signifikanten Interaktions-p-Wert zeigten, werden detailliert in den Anhängen 4-G bis 4-I dargestellt.

MAESTRO-NASH

Die Subgruppenanalysen für folgende Endpunkte werden nicht dargestellt:

- Gesamtmortalität: Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. Da nur jeweils ein Todesfall in jedem Studienarm aufgetreten ist, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.
- WPAI-NASH: die Rücklaufquote beträgt weniger als 70 %
- Schwere UE ($\geq$ Grad 3): Bis Woche 52 sind in keinem der drei Behandlungsarme schwere UE ($\geq$ Grad 3) nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten
- UE nach SOC und PT:
 - Für den PT Kontusion traten in den folgenden Subgruppen weniger als 10 Ereignisse pro Merkmal auf: Gewicht, BMI, Reduktion in MRI-PDFF, Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) rs738409 Mutation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-97: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (MAESTRO-NASH) (Tabelle 1/2)

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP- 1-Analoga behandelt)	T4 zu Baseline (ja vs. nein)
Gesamtmortalität									
MAESTRO-NASH	Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.								
Morbidität									
NASH-Resolution-Response zu Woche 52									
MAESTRO-NASH	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Fibrose-Response zu Woche 52									
MAESTRO-NASH	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
SF-LDQOL									
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NAFLD/NASH CLDQ									
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○	○	○
WPAI-NASH									
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP- 1-Analoga behandelt)	T4 zu Baseline (ja vs. nein)
Sicherheit									
Gesamtraten der UE									
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT									
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT									
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT									
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE von besonderem Interesse									
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. -: Subgruppenanalyse nicht geplant und nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-98: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 2/2)

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 12 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB)	Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i>	Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i>	Genetischer MASH SNP – <i>TMC4</i>	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Gesamtmortalität							
MAESTRO-NASH		Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.					
Morbidität							
NASH-Resolution-Response zu Woche 52							
MAESTRO-NASH	●	●	●	●	●	●	●
Fibrose-Response zu Woche 52							
MAESTRO-NASH	●	●	●	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-LDQOL							
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○
NAFLD/NASH CLDQ							
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○
WPAI-NASH							
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 ($\geq 5\%$ Gewichtsverlust vs. $\geq 5\%$ Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit $\geq 12\%$ CFB vs. Patienten mit $< 120\%$ CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 ($\geq 30\%$ CFB)	Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i>	Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i>	Genetischer MASH SNP – <i>TMC4</i>	Statinsstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Sicherheit							
Gesamtraten der UE							
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT							
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT							
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT							
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○
UE von besonderem Interesse							
MAESTRO-NASH	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. -: Subgruppenanalyse nicht geplant und nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MAESTRO-NASH)
(Tabelle 1/2)

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Gesamtmortalität									
MAESTRO-NASHDie Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.									
Morbidität									
NASH-Resolution-Response zu Woche 52									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0921	0,2862	0,3470	0,0813	0,1120	0,5745	0,1518	0,3908	0,7506
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6362	0,7265	0,1309	NE	NE	0,7408	0,6038	0,1886	0,6642

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Fibrose-Response zu Woche 52									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1090	0,1016	0,0638	0,3927	0,2571	0,0006	0,6047	0,0468	0,6352
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1173	0,3690	0,3432	NE	NE	0,3208	0,3929	0,1473	0,2396
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
SF-LDQOL									
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 %									
Total Score									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4243	0,3181	0,4380	0,5401	0,7877	0,4327	0,8230	0,9180	0,4743
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6190	0,0935	0,5181	NE	NE	0,0496	0,2312	0,7568	0,5738

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Symptome einer Lebererkrankung									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7454	0,5567	0,9198	0,4591	0,7044	0,5667	0,6164	0,0473	0,2847
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6781	0,2895	0,8780	NE	NE	0,2091	0,8274	0,3456	0,8412
Auswirkungen einer Lebererkrankung									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7642	0,8254	0,8817	0,9823	0,1862	0,1473	0,7223	0,0273	0,5741
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9338	0,1238	0,5046	NE	NE	0,7802	0,4048	0,2272	0,4389
Konzentration/Gedächtnis									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5973	0,1872	0,9543	0,4361	0,3479	0,4667	0,6554	0,7521	0,8727
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4491	0,1293	0,9857	NE	NE	0,5497	0,9284	0,9873	0,3952

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Gesundheitliche Notlage									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8355	0,9945	0,9589	0,8895	0,1834	0,2739	0,8848	0,8931	0,3455
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1150	0,6530	0,7023	NE	NE	0,1093	0,6797	0,6533	0,8001
Sexuelle Funktion									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9299	0,9924	0,8113	0,9264	0,6154	0,4289	0,1104	0,5822	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4355	0,0359	0,8889	NE	NE	0,8216	0,3712	0,2882	0,0098
Schlaf									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3356	0,6950	0,4829	0,4604	0,2320	0,7844	0,8697	0,8520	0,7660
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0783	0,4226	0,6907	NE	NE	0,4496	0,2825	0,2130	0,4380

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Einsamkeit									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0213	0,6722	0,7124	0,6884	0,6748	0,8963	0,8353	0,1424	0,9677
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4205	0,0740	0,2138	NE	NE	0,2246	0,0600	0,9309	0,9118
Hoffnungslosigkeit									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0889	0,2385	0,3027	0,0281	0,5476	0,6055	0,6164	0,6521	0,4165
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2391	0,1866	0,3941	NE	NE	0,7849	0,8630	0,2109	0,2101
Stigma der Lebererkrankung									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9277	0,1459	0,4562	0,2611	0,4279	0,7503	0,5946	0,8562	0,2377
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3586	0,2638	0,8845	NE	NE	0,2855	0,7577	0,9345	0,3284

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52									
Total Score									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3563	0,6858	0,7578	0,4971	0,5275	0,7806	0,9179	0,5805	0,6399
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8850	0,0198	0,6230	NE	NE	0,4326	0,7216	0,4561	0,2538
Symptome der Lebererkrankung									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6450	0,5114	0,4971	0,2184	0,0548	0,0768	0,4224	0,2656	0,3812
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4648	0,0890	0,5790	NE	NE	0,5969	0,5545	0,2908	0,4135

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Auswirkungen einer Lebererkrankung									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9327	0,2855	0,9989	0,6974	0,9336	0,3855	0,7803	0,4156	0,6185
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7313	0,1272	0,8728	NE	NE	0,3502	0,3189	0,3140	0,5072
Konzentration/Gedächtnis									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9656	0,6113	0,2451	0,3691	0,6377	0,5141	0,4984	0,6637	0,8350
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7030	0,1152	0,5926	NE	NE	0,0923	0,2514	0,4102	0,9740
Gesundheitliche Notlage									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8814	0,1974	0,0936	0,9243	0,8038	0,9850	0,4651	0,8918	0,6819
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8558	0,1781	0,1428	NE	NE	0,6614	0,9507	0,3073	0,2158

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Sexuelle Funktion									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4145	0,3750	0,9321	0,0555	0,1320	0,6910	0,0801	0,4925	0,9904
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7346	0,4917	0,3300	NE	NE	0,5284	0,6624	0,2062	0,0434
Schlaf									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5422	0,8011	0,8427	0,7652	0,8738	0,7607	0,9925	0,3877	0,6602
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5272	0,1801	0,8800	NE	NE	0,9212	0,8894	0,3446	0,2215
Einsamkeit									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4122	0,7568	0,4743	0,2302	0,3561	0,8498	0,5283	0,9533	0,2918
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8982	0,2550	0,2582	NE	NE	0,7579	0,3449	0,3363	0,8876

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Hoffnungslosigkeit									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3003	0,7320	0,8421	0,9260	0,2574	0,9345	0,7270	0,0930	0,1469
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7665	0,1390	0,4484	NE	NE	0,3641	0,4276	0,8089	0,1960
Stigma der Lebererkrankung									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4603	0,1013	0,4258	0,0807	0,9660	0,9101	0,2863	0,4759	0,7740
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3917	0,0706	0,6410	NE	NE	0,5269	0,7639	0,8171	0,2966

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
SF-36									
Verbesserung des SF-36 um ≥ 15 %									
MCS									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1228	0,1967	0,3853	0,9883	0,6643	0,3812	0,8422	0,9741	0,7089
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2439	0,5651	0,8610	NE	NE	0,3270	0,3209	0,4750	0,5271
PCS									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3011	0,5473	0,6749	0,5637	0,4922	0,6578	0,4247	NE	0,5949
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6339	0,2179	0,3836	NE	NE	0,6909	0,8813	0,3061	0,7246

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Veränderung des SF-36 zu Woche 52									
MCS									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7861	0,4426	0,6709	0,6900	0,2949	0,8979	0,7650	0,8183	0,9824
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8315	0,4828	0,8335	NE	NE	0,5104	0,8227	0,2052	0,8666
PCS									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9359	0,4859	0,1246	0,4755	0,5699	0,2429	0,8803	0,3032	0,1656
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9013	0,0073	0,1250	NE	NE	0,5916	0,8687	0,4220	0,1589

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
NAFLD/NASH CLDQ									
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 %									
Total Score									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0777	0,0604	0,6559	0,0952	0,1053	0,8167	0,4393	0,9385	0,1202
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7520	0,5558	0,7016	NE	NE	0,3202	0,7081	0,9530	0,3058
Abdominale Symptome									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5445	0,0182	0,1667	0,4634	0,7914	0,6834	0,9585	0,3264	0,2658
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0625	0,8219	0,6053	NE	NE	0,9075	0,2071	0,4605	0,4987

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Aktivität									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0368	0,2018	0,3503	0,5344	0,9573	0,8796	0,4622	NE	0,1425
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9340	0,3894	0,7900	NE	NE	0,3187	0,1042	0,0386	0,1821
Emotionale Gesundheit									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2320	0,8727	0,6325	0,5861	0,5216	0,3662	0,8119	0,5636	0,4531
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6246	0,7619	0,2756	NE	NE	0,3210	0,2916	0,4800	0,5327
Ermüdung									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3158	0,3762	0,7198	0,3302	0,0395	0,5965	0,8721	0,7205	0,8358
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7993	0,2417	0,7757	NE	NE	0,8584	0,5882	0,2509	0,6274

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Systemische Symptome									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7409	0,4286	0,4942	0,3774	0,8439	0,4702	0,8622	0,7148	0,8745
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7967	0,2450	0,9912	NE	NE	0,2587	0,0469	0,4997	0,1629
Sorgen									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6624	0,4759	0,5918	0,4147	0,5553	0,8541	0,3638	0,2503	0,1530
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3080	0,5436	0,9925	NE	NE	0,6716	0,9989	0,7404	0,8908

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52									
Total Score									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7679	0,7002	0,7927	0,5003	0,9785	0,7678	0,6698	0,2463	0,5715
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8652	0,1421	0,4073	NE	NE	0,7459	0,6353	0,4485	0,2337
Abdominale Symptome									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9336	0,2373	0,9960	0,2950	0,5971	0,8561	0,6288	0,5802	0,3240
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1033	0,1671	0,2089	NE	NE	0,6214	0,7813	0,4618	0,3865

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Aktivität									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5727	0,6683	0,4828	0,2909	0,6549	0,6798	0,4995	0,1614	0,6635
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9106	0,3943	0,2112	NE	NE	0,6068	0,4112	0,9499	0,5432
Emotionale Gesundheit									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9541	0,8254	0,6875	0,2707	0,6802	0,9971	0,8811	0,8164	0,4287
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7611	0,6555	0,7375	NE	NE	0,6818	0,8964	0,3947	0,1489
Ermüdung									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7708	0,2493	0,7511	0,3499	0,5825	0,9669	0,8530	0,5977	0,7386
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5330	0,0455	0,6618	NE	NE	0,4673	0,8474	0,1316	0,6468

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Systemische Symptome									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6782	0,6583	0,8284	0,6516	0,5723	0,6370	0,9590	0,1556	0,9560
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8953	0,1515	0,2860	NE	NE	0,8409	0,2935	0,2442	0,1667
Sorgen									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8807	0,3066	0,4299	0,4214	0,8429	0,7666	0,3006	0,1468	0,7303
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6338	0,5011	0,9085	NE	NE	0,4388	0,7699	0,4759	0,3014

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Sicherheit									
Gesamtraten der UE									
Jegliche UE									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0394	0,4294	0,6009	0,4294	0,5070	0,1625	0,8910	0,6731	0,2656
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0535	0,8644	0,3284	NE	NE	0,5615	0,6376	0,8329	0,6959
SUE									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4638	0,6721	0,3858	0,3530	0,8346	0,3094	0,7130	0,5232	0,2350
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2561	0,9866	0,8022	NE	NE	0,3640	0,5393	0,0444	0,4009

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Schwere UE ($\geq$ Grad 3)									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7823	0,6482	0,1957	0,9438	0,2802	0,0209	0,9284	0,2333	0,0584
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0044	0,6195	0,2693	NE	NE	0,8707	0,9989	0,0199	0,2428
Nicht schwere UE ($\leq$ Grad 2)									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0728	0,1870	0,9998	0,4216	0,3801	0,0291	0,8365	0,7942	0,2182
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2890	0,9036	0,5051	NE	NE	0,7171	0,5946	0,9238	0,8293
UE, die zum Therapieabbruch führten									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4380	0,7086	0,8823	0,1704	0,2888	0,4245	0,5557	0,8188	0,9189
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0823	0,9125	0,9050	NE	NE	0,3026	0,8253	0,5386	0,7993

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
UE, die zum Studienabbruch führten									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3075	0,3839	0,3327	0,3976	0,4535	0,9622	0,1565	NE	0,7042
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2402	0,8341	0,4616	NE	NE	0,6484	0,4335	0,1596	0,6648
UE, die zum Tod führten									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2439	0,1971	0,2964	0,2106	0,1356	0,1636	NE	0,1286
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,1202

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrotestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
UE nach SOC und PT									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Diarrhoe									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6307	0,0494	0,5634	0,4839	0,2745	0,9765	0,1860	0,8712	0,0463
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3377	0,1194	0,0967	NE	NE	0,9446	0,9873	0,0509	0,3410
Übelkeit									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9985	0,1044	0,7833	0,7737	0,0910	0,4846	0,1953	0,9815	0,8378
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Erbrechen									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0855	0,0549	0,9014	0,9099	0,6349	0,2123	0,6073	0,3130	0,3954
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								
Abdominale Beschwerden									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5122	0,4559	0,2908	0,1408	0,3439	0,4045	0,5782	NE	0,8008
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Schmerz in einer Extremität									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2367	0,7243	0,4120	NE	NE	0,9889	0,5895	0,3354	0,5211
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Jegliche Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5247	0,1369	0,7582	NE	NE	0,5481	0,7787	0,7600	0,7446

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Pruritus									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8761	0,0021	0,6112	0,5880	0,6306	0,2723	0,9495	0,8109	0,7092
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								
Ausschlag									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6514	0,6077	0,0640	NE	NE	0,9480	0,1940	0,1096	0,2532

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Kontusion									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	- ^a	- ^a	NE	NE	NE	NE
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Jegliche Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5048	0,1675	0,0956	0,8171	0,8295	0,1586	0,3340	0,8653	0,4079
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
SUE nach SOC und PT									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Jegliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.							
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.							
Schwere UE ($\geq$ Grad 3) nach SOC und PT									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Bis Woche 52 sind in keinem der drei Behandlungsarme schwere UE ($\geq$ Grad 3) nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten.							
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Bis Woche 52 sind in keinem der drei Behandlungsarme schwere UE ($\geq$ Grad 3) nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
UE von besonderem Interesse									
3-PT MACE									
Jegliche 3-PT MACE									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie + optimierte Standardtherapie	NE	0,2439	0,1971	0,2964	0,2106	0,1356	0,1636	NE	0,1286
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,1202
Schwerwiegende 3-PT MACE									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2439	0,1971	0,2964	0,2106	0,1356	0,1636	NE	0,1286
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,1202

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Schwere 3-PT MACE ($\geq$ Grad 3)									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Nicht schwere 3-PT MACE ($\leq$ Grad 2)									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2439	0,1971	0,2964	0,2106	0,1356	0,1636	NE	0,1286
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Weitere MACE									
Jegliche weitere MACE									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2572	NE	NE	NE	0,3582	0,1788	NE	0,1219
Schwerwiegende weitere MACE									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,3429	NE	NE	NE	0,5030	0,2576	NE	0,1900

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Schwere weitere MACE ($\geq$ Grad 3)									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,3429	NE	NE	NE	0,5030	0,2576	NE	0,1900
Nicht schwere weitere MACE ($\leq$ Grad 2)									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
DILI									
Jegliche DILI									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Schwerwiegende DILI									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (US vs. Ex-US)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	BMI (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	GLP-1 Analoga zu Baseline (mit GLP-1-Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1-Analoga behandelt)	Thyroxinsubstitution (T4) zu Baseline (ja vs. nein)
Schwere DILI ($\geq$ Grad 3)									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Nicht schwere DILI ($\leq$ Grad 2)									
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
a: In keiner der Subgruppen sind 10 Ereignisse oder mehr aufgetreten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MAESTRO-NASH)
(Tabelle 2/2)

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Gesamtmortalität							
MAESTRO-NASH		Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.					
Morbidität							
NASH-Resolution-Response zu Woche 52							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0284	NE	0,9628	0,7139	0,2927	0,8509	0,1604
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3775	NE	0,1810	0,3305	0,7861	0,6682	0,2224

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Fibrose-Response zu Woche 52							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5965	NE	0,5617	0,3925	0,8802	0,0991	0,9227
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7122	NE	0,0776	0,2658	0,4090	0,3100	0,4153
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-LDQOL							
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 %							
Total Score							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7630	NE	0,0625	0,4014	0,2185	0,3744	0,1896
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4054	NE	0,2422	0,4776	0,2630	0,4967	0,2985

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Symptome einer Lebererkrankung							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1149	NE	0,0885	0,8518	0,5189	0,3544	0,6934
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2158	NE	0,7782	0,5857	0,1660	0,5148	0,6096
Auswirkungen einer Lebererkrankung							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4363	NE	0,9194	0,5282	0,8114	0,1785	0,7877
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8731	NE	0,0851	0,0884	0,7967	0,1204	0,6094

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Konzentration/Gedächtnis							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8766	NE	0,2249	0,3840	0,3480	0,0654	0,1068
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1288	NE	0,4058	0,1846	0,6654	0,8789	0,5258
Gesundheitliche Notlage							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5944	NE	0,4633	0,4353	0,3665	0,5384	0,0454
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5032	NE	0,3739	0,1257	0,5850	0,3936	0,2493

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Sexuelle Funktion							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3245	NE	0,8519	0,4695	0,0238	0,6954	0,6968
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2555	NE	0,4250	0,7461	0,5364	0,5092	0,6322
Schlaf							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9519	NE	0,5712	0,6621	0,3883	0,4337	0,9494
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3646	NE	0,9477	0,1433	0,9266	0,0312	0,0952

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Einsamkeit							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0480	NE	0,4547	0,3412	0,9064	0,2549	0,1331
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1318	NE	0,1831	0,2250	0,1588	0,9110	0,4478
Hoffnungslosigkeit							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1172	NE	0,9287	0,1680	0,0868	0,7633	0,8292
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0795	NE	0,4040	0,1626	0,3770	0,0585	0,8531

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Stigma der Lebererkrankung							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9822	NE	0,1201	0,1122	0,2977	0,6579	0,0993
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6729	NE	0,9350	0,0492	0,8810	0,3551	0,1495
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52							
Total Score							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5613	NE	0,3004	0,6699	0,5010	0,8526	0,9273
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9684	NE	0,8322	0,0041	0,8905	0,6893	0,7548

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Symptome einer Lebererkrankung							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2078	NE	0,9716	0,8728	0,1896	0,4394	0,8616
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9269	NE	0,1895	0,0641	0,0258	0,7715	0,3531
Auswirkungen einer Lebererkrankung							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0684	NE	0,8907	0,7617	0,2459	0,7189	0,6742
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2498	NE	0,4676	0,2608	0,2568	0,7679	0,8610

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Konzentration/Gedächtnis							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7897	NE	0,5733	0,1776	0,4139	0,0632	0,9505
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3792	NE	0,5406	0,0159	0,6803	0,8443	0,5880
Gesundheitliche Notlage							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7854	NE	0,5132	0,8227	0,5770	0,5495	0,1168
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8296	NE	0,8909	0,1824	0,6520	0,9571	0,8579

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Sexuelle Funktion							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6108	NE	0,4936	0,4584	0,6045	0,3309	0,5611
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1827	NE	0,8254	0,0699	0,5807	0,1674	0,9689
Schlaf							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8105	NE	0,1090	0,9070	0,5212	0,3180	0,2325
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9405	NE	0,9021	0,3746	0,3682	0,8954	0,6773

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Einsamkeit							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6431	NE	0,6064	0,7342	0,6555	0,1742	0,2186
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2650	NE	0,6219	0,1827	0,7656	0,6105	0,1147
Hoffnungslosigkeit							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5416	NE	0,1061	0,2330	0,4419	0,4006	0,9534
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1665	NE	0,7861	0,7121	0,1664	0,1268	0,9709

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Stigma der Lebererkrankung							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2523	NE	0,5862	0,6067	0,8773	0,8563	0,1809
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6902	NE	0,1701	0,1038	0,6509	0,5353	0,9105
SF-36							
Verbesserung des SF-36 um ≥ 15 %							
MCS							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7464	NE	0,6414	0,1897	0,9375	0,9111	0,3404
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5368	NE	0,9077	0,1546	0,0823	0,8130	0,9901

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
PCS							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0509	NE	0,5498	0,4232	0,2165	0,1954	0,6364
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5250	NE	0,3985	0,5461	0,9347	0,1838	0,6865
Veränderung des SF-36 zu Woche 52							
MCS							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5812	NE	0,0395	0,6474	0,6236	0,7604	0,3588
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9071	NE	0,8596	0,1127	0,5489	0,6412	0,7753

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
PCS							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1250	NE	0,4674	0,0793	0,5990	0,6059	0,1338
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2884	NE	0,1868	0,6912	0,2014	0,4380	0,1272
NAFLD/NASH CLDQ							
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 %							
Total Score							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8961	NE	0,2477	0,6145	0,6931	0,7941	0,9558
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5131	NE	0,4663	0,4795	0,0757	0,0978	0,4276

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Abdominale Symptome							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3515	NE	0,7558	0,9737	0,7370	0,6909	0,5603
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5777	NE	0,7991	0,7698	0,0873	0,2417	0,9026
Aktivität							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4141	NE	0,1524	0,2650	0,4975	0,5198	0,4489
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6824	NE	0,1701	0,0415	0,2402	0,9876	0,9623

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Emotionale Gesundheit							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7045	NE	0,1845	0,6803	0,3889	0,8017	0,4959
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3236	NE	0,2042	0,4774	0,3546	0,7820	0,7326
Ermüdung							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3971	NE	0,3503	0,5547	0,9202	0,1885	0,6574
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1693	NE	0,7527	0,1041	0,4682	0,3796	0,5910

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Systemische Symptome							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8811	NE	0,4256	0,6993	0,4226	0,3016	0,9918
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3693	NE	0,5196	0,5894	0,9099	0,7769	0,2007
Sorgen							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3100	NE	0,2759	0,8899	0,7388	0,4406	0,6356
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6266	NE	0,6677	0,3980	0,1099	0,7172	0,5607

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52							
Total Score							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5106	NE	0,5079	0,9200	0,8003	0,6910	0,4592
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9981	NE	0,9556	0,0470	0,3370	0,8063	0,9629

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Abdominale Symptome							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6001	NE	0,7443	0,8688	0,9533	0,7156	0,0606
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9221	NE	0,9601	0,1251	0,0426	0,9010	0,7307
Aktivität							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2178	NE	0,3868	0,9431	0,6437	0,7461	0,3777
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7753	NE	0,9998	0,2068	0,5439	0,8729	0,5897

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Emotionale Gesundheit							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5361	NE	0,1216	0,3216	0,5175	0,9899	0,5321
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8785	NE	0,9001	0,0928	0,6099	0,6184	0,5037
Ermüdung							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6563	NE	0,7199	0,8465	0,3139	0,8533	0,5625
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7863	NE	0,9026	0,0783	0,7568	0,8038	0,6567

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Systemische Symptome							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1509	NE	0,9938	0,5882	0,6466	0,9870	0,3507
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6758	NE	0,9307	0,2908	0,5990	0,4916	0,8415
Sorgen							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7769	NE	0,9110	0,6549	0,3292	0,2880	0,2974
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9058	NE	0,4447	0,1104	0,3775	0,6674	0,8257

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Sicherheit							
Gesamtraten der UE							
Jegliche UE							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2001	NE	0,1230	0,2841	0,7781	0,1481	0,9199
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4770	NE	0,9099	0,2608	0,1769	0,1373	0,2650
SUE							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6346	NE	0,2569	0,7036	0,7894	0,7462	0,7214
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7827	NE	0,5190	0,8108	0,1287	0,3890	0,3123

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwere UE (≥ Grad 3)							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7638	NE	0,7283	0,3899	0,9331	0,2070	0,6615
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6812	NE	0,5174	0,7690	0,2684	0,4485	0,7019
Nicht schwere UE (≤ Grad 2)							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1607	NE	0,1510	0,3058	0,5007	0,2351	0,9589
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,4770	NE	0,9878	0,2638	0,1588	0,1382	0,1630

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
UE, die zum Therapieabbruch führten							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7110	NE	0,1087	0,8013	0,0146	0,0302	0,0015
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9861	NE	0,4964	0,2364	0,1101	0,6450	0,4302
UE, die zum Studienabbruch führten							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9310	NE	0,1514	0,2944	0,0728	0,0829	0,4416
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2017	NE	0,6458	0,1033	0,0224	0,6354	0,6484

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
UE, die zum Tod führten							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	0,4315	0,1807	NE	NE	0,1716
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	0,2070	NE	NE	NE
UE nach SOC und PT							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Diarrhoe							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8375	NE	0,9567	0,8044	0,9036	0,1176	0,8870
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2319	NE	0,8455	0,1904	0,1442	0,0567	0,6786

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Übelkeit							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6000	NE	0,0802	0,4909	0,5958	0,8655	0,6752
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						
Erbrechen							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3459	NE	0,0686	0,6067	0,9363	0,3700	0,6934
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Abdominale Beschwerden							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6959	NE	NE	0,6317	0,1229	0,2556	0,2033
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Schmerz in einer Extremität							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7480	NE	0,9940	0,0039	0,2204	0,3013	0,0068

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliche Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9609	NE	0,3353	0,0229	0,4404	0,6365	0,2652
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Pruritus							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2612	NE	0,2784	0,9770	0,0141	0,5382	0,1536
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Ausschlag							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6568	NE	0,6070	0,7185	0,0422	0,7172	0,6077
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Kontusion							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	- ^a	- ^a	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliche Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8218	NE	0,9260	0,7647	0,7779	0,6720	0,6022
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						
SUE nach SOC und PT							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwere UE (≥ Grad 3) nach SOC und PT							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Bis Woche 52 sind in keinem der drei Behandlungsarme schwere UE (≥ Grad 3) nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten.						
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	Bis Woche 52 sind in keinem der drei Behandlungsarme schwere UE (≥ Grad 3) nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten.						
UE von besonderem Interesse							
3-PT MACE							
Jegliche 3-PT MACE							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2129	NE	NE	NE	NE	NE	0,1716
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	0,0028	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwerwiegende 3-PT MACE							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2129	NE	NE	NE	NE	NE	0,1716
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	0,0028	NE	NE	NE	NE
Schwere 3-PT MACE (≥ Grad 3)							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Nicht schwere 3-PT MACE (≤ Grad 2)							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2129	NE	NE	NE	NE	NE	0,1716
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Weitere MACE							
Jegliche weitere MACE							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	0,4614	0,6183	0,0734	0,4308

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwerwiegende weitere MACE							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	0,5900	NE	0,1242	0,3113
Schwere weitere MACE (≥ Grad 3)							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	0,5900	NE	0,1242	0,3113

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Nicht schwere weitere MACE (≤ Grad 2)							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
DILI							
Jegliche DILI							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwerwiegende DILI							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Schwere DILI (≥ Grad 3)							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil))	SHBG zu Woche 52 (Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Patienten mit < 120 % CFB)	Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 (≥ 30 % CFB vs. < 30 % CFB)	Genetischer NASH SNP – <i>PNPLA3</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TM6SF2</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Genetischer NASH SNP – <i>TMC4</i> (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)	Statinstaus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Nicht schwere DILI (≤ Grad 2)							
MAESTRO-NASH 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NASH 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
a: In keiner der Subgruppen sind 10 Ereignisse oder mehr aufgetreten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)							

MGL-3196-05

Die folgenden a priori definierten Subgruppenanalysen werden nicht dargestellt, da die resultierenden Subgruppen nicht jeweils mindestens 10 Patienten umfassen:

- Alter
- Region
- SHBG Gruppe 1
- SHBG Gruppe 2
- Expositionsgruppe
- Gewichtsverlust Screening bis Woche 36
- Genetischer MASH-SNP – PNPLA3
- Mit Resmetirom behandelte Patienten, die in Woche 36 eine Verringerung der Leberfettfraktion um 30 % oder mehr gegenüber Baseline aufweisen
- Mit Resmetirom behandelte Patienten, die in Woche 36 eine absolute Verringerung der Leberfettfraktion mittels MRI-PDFF um 5 % oder mehr gegenüber Baseline aufweisen
- Mit Resmetirom behandelte Patienten, die in Woche 36 mittels MRI-PDFF eine Leberfettfraktion von 5 % oder weniger aufweisen
- ELF ≥ 9 zu Baseline
- PIIINP ≥ 8 µg/l zu Baseline
- PRO-C3 ≥ 10 µg/l zu Baseline

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-101: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (MGL-3196-05) (Tabelle 1/2)

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	MRI-PDFF zu Baseline ($< 20\%$ vs. $\geq 20\%$)	Stadium der MASH (< 5 vs. ≥ 5)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)
Gesamtmortalität						
MGL-3196-05	Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.					
Morbidität						
NASH-Resolution-Response zu Woche 36						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
Fibrose-Response zu Woche 36						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
Sicherheit						
Gesamtraten der UE						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
UE nach SOC und PT						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	MRI-PDFF zu Baseline (< 20 % vs. ≥ 20 %)	Stadium der MASH (< 5 vs. ≥ 5)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)
SUE nach SOC und PT						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. -: Subgruppenanalyse nicht geplant und nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-102: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (MGL-3196-05) (Tabelle 2/2)

Endpunkt	ALT zu Baseline nach Geschlecht ^a	LDL-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)	Triglyzerid-Kategorie zu Baseline (≤ 150 vs. > 150 mg/dl)	TIMP zu Baseline (< 229 vs ≥ 229 µg/l)	HA zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50 µg/l)	PRO-C3 zu Baseline (< 17,5 vs ≥ 17,5 ng/ml)
Gesamtmortalität						
MGL-3196-05	Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.					
Morbidität						
NASH-Resolution-Response zu Woche 36						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
Fibrose-Response zu Woche 36						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
Sicherheit						
Gesamtraten der UE						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
UE nach SOC und PT						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	ALT zu Baseline nach Geschlecht ^a	LDL-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)	Triglyzerid-Kategorie zu Baseline (≤ 150 vs. > 150 mg/dl)	TIMP zu Baseline (< 229 vs ≥ 229 µg/l)	HA zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50 µg/l)	PRO-C3 zu Baseline (< 17,5 vs ≥ 17,5 ng/ml)
SUE nach SOC und PT						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT						
MGL-3196-05	•	•	•	•	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. -: Subgruppenanalyse nicht geplant und nicht durchgeführt. a: Frauen mit einem Baselinewert für ALT ≥ 30 U/l und Männer mit einem Baselinewert für ALT ≥ 45 U/l vs. Frauen mit einem Baselinewert für ALT < 30 U/l und Männer mit einem Baselinewert für ALT < 45 U/l. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-103: Ergebnis des Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MGL-3196-05)
(Tabelle 1/2)

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	MRI-PDFF zu Baseline ($< 20\%$ vs. $\geq 20\%$)	Stadium der MASH (< 5 vs. ≥ 5)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)
Gesamtmortalität						
MGL-3196-05		Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.				
Morbidität						
NASH-Resolution-Response zu Woche 36						
NASH-Resolution Response						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5034	0,9957	NE	0,4944	- ^a	NE
NASH-Resolution Response mit einer Reduktion des NAS um mindestens 2 Punkte und ohne Verschlechterung der Fibrose						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3077	0,6953	NE	0,7030	- ^a	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	MRI-PDFF zu Baseline ($< 20\%$ vs. $\geq 20\%$)	Stadium der MASH (< 5 vs. ≥ 5)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)
Fibrose-Response zu Woche 36						
Fibrose-Response						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9500	0,6503	0,6146	0,9267	- ^a	0,1082
1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei der NAS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7645	0,9616	NE	0,6436	- ^a	0,1918
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36						
Verbesserung des SF-36 um $\geq 15\%$						
MCS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1462	0,5125	NE	0,2681	0,6442	0,3714
PCS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0748	NE	0,9279	0,4807	NE	0,8034

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Fibroteststadium zu Baseline (F2 vs. F3)	MRI-PDFF zu Baseline ($< 20\%$ vs. $\geq 20\%$)	Stadium der MASH (< 5 vs. ≥ 5)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)
Veränderung des SF-36 zu Woche 36						
MCS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8694	0,3187	0,7966	0,2817	0,7628	0,5804
PCS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9942	0,3492	0,7600	0,1433	0,0912	0,6980
Sicherheit						
Gesamtraten der UE						
Jegliche UE						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8305	0,1819	0,9487	0,3674	0,0678	0,1364
SUE						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	MRI-PDFF zu Baseline ($< 20\%$ vs. $\geq 20\%$)	Stadium der MASH (< 5 vs. ≥ 5)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)
Schwere UE (Grad ≥ 3)						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Nicht schwere UE ($\leq$ Grad 2)						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8305	0,1819	0,9487	0,3674	0,0678	0,1364
UE, die zum Therapieabbruch führten						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE, die zum Studienabbruch führten						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE, die zum Tod führten						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)	MRI-PDFF zu Baseline ($< 20\%$ vs. $\geq 20\%$)	Stadium der MASH (< 5 vs. ≥ 5)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)
UE nach SOC und PT						
Gastrointestinale Erkrankungen						
Diarrhoe						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2307	- ^a	- ^a	- ^a	0,7834	- ^a
SUE nach SOC und PT						
MGL-3196-05		Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.				
Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT						
MGL-3196-05		Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.				
a: In keiner der Subgruppen sind 10 Ereignisse oder mehr aufgetreten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MGL-3196-05) (Tabelle 2/2)

Endpunkt	ALT zu Baseline nach Geschlecht ^a	LDL-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)	Triglyzerid-Kategorie zu Baseline (≤ 150 vs. > 150 mg/dl)	TIMP zu Baseline (< 229 vs ≥ 229 µg/l)	HA zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50 µg/l)	PRO-C3 zu Baseline (< 17,5 vs ≥ 17,5 ng/ml)
Gesamtmortalität						
MGL-3196-05	Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.					
Morbidität						
NASH-Resolution-Response zu Woche 36						
NASH-Resolution Response						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	^{-b}	0,1789	0,5237	^{-b}	0,1084	0,1415
NASH-Resolution Response mit einer Reduktion des NAS um mindestens 2 Punkte und ohne Verschlechterung der Fibrose						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	^{-b}	0,2672	NE	^{-b}	0,1820	0,2240

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	ALT zu Baseline nach Geschlecht ^a	LDL-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)	Triglyzerid-Kategorie zu Baseline (≤ 150 vs. > 150 mg/dl)	TIMP zu Baseline (< 229 vs ≥ 229 µg/l)	HA zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50 µg/l)	PRO-C3 zu Baseline (< 17,5 vs ≥ 17,5 ng/ml)
Fibrose-Response zu Woche 36						
Fibrose-Response						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	.. ^b	0,8425	0,1999	.. ^b	0,8935	0,2841
1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei der NAS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	.. ^b	0,4043	0,5028	.. ^b	0,2330	0,0984
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36						
Verbesserung des SF-36 um ≥ 15 %						
MCS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,5553	0,5034	0,5184	0,3538	0,5156
PCS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3732	0,7371	0,0618	NE	0,1174	0,4998

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	ALT zu Baseline nach Geschlecht ^a	LDL-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)	Triglyzerid-Kategorie zu Baseline (≤ 150 vs. > 150 mg/dl)	TIMP zu Baseline (< 229 vs ≥ 229 µg/l)	HA zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50 µg/l)	PRO-C3 zu Baseline (< 17,5 vs ≥ 17,5 ng/ml)
Veränderung des SF-36 zu Woche 36						
MCS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,0607	0,0608	0,2351	0,6881	0,7461	0,9110
PCS						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3193	0,9731	0,5839	0,6793	0,1893	0,3474
Sicherheit						
Gesamtraten der UE						
Jegliche UE						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9085	0,7225	0,1793	0,6536	0,8228	0,4605
SUE						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Schwere UE (Grad ≥ 3)						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	ALT zu Baseline nach Geschlecht ^a	LDL-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)	Triglyzerid-Kategorie zu Baseline (≤ 150 vs. > 150 mg/dl)	TIMP zu Baseline (< 229 vs ≥ 229 µg/l)	HA zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50 µg/l)	PRO-C3 zu Baseline (< 17,5 vs ≥ 17,5 ng/ml)
Nicht schwere UE (≤ Grad 2)						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9085	0,7225	0,1793	0,6536	0,8228	0,4605
UE, die zum Therapieabbruch führten						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE, die zum Studienabbruch führten						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE, die zum Tod führten						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE nach SOC und PT						
Gastrointestinale Erkrankungen						
Diarrhoe						
MGL-3196-05 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6520	_ ^b	0,5049	0,4871	0,1963	_ ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	
	ALT zu Baseline nach Geschlecht^a LDL-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl) Triglyzerid-Kategorie zu Baseline (≤ 150 vs. > 150 mg/dl) TIMP zu Baseline (< 229 vs ≥ 229 µg/l) HA zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50 µg/l) PRO-C3 zu Baseline (< 17,5 vs ≥ 17,5 ng/ml)
SUE nach SOC und PT	
MGL-3196-05	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.
Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT	
MGL-3196-05	Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.
a: Frauen mit einem Baselinewert für ALT ≥ 30 U/l und Männer mit einem Baselinewert für ALT ≥ 45 U/l vs. Frauen mit einem Baselinewert für ALT < 30 U/l und Männer mit einem Baselinewert für ALT < 45 U/l. b: In keiner der Subgruppen sind 10 Ereignisse oder mehr aufgetreten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (106)	

MAESTRO-NAFLD-1

Die folgenden a priori definierten Subgruppenanalysen werden nicht dargestellt, da die resultierenden Subgruppen nicht jeweils mindestens 10 Patienten umfassen:

- Ethnie
- Region
- T4 zur Baseline
- Einnahme von Thyroxin und Schilddrüsenstimulierendes Hormon (thyroid stimulating hormone, TSH)-Basiswert < 1
- Baseline-T4 nach Geschlecht
- TSH-Baseline < 1 und Einnahme von T4 nach Geschlecht
- Baseline ASCVD-Status
- BMI
- GLP-1 Analoga zu Baseline
- SGLT2 zu Baseline
- GLP-1- oder SGLT2-Analogon oder beides zu Baseline
- Insulin zu Baseline
- Gewichtsveränderung zu Woche 52
- SHBG zu Woche 52
- Erstes Auftreten von bestimmten UE innerhalb von 12 Wochen
- Sicherheit (UE-Analysen) der Gruppe, die das Prüfpräparat vor Woche 52 und/oder Ende der Therapie abgesetzt hat, im Vergleich zu den Teilnehmern der Woche 52

Die folgenden Subgruppen waren im Protokoll für Studie MAESTRO-NAFLD-1 präspezifiziert wurden jedoch für die Auswertung im Studienbericht nicht weiter definiert und nicht ausgewertet. Für diese Subgruppen liegt daher keine präspezifizierte Definition vor und sie werden nicht dargestellt:

- Änderung der Diabetesmedikation während der Studie
- Änderung der Lipidmedikation innerhalb einer Woche nach dem Baselinewert und vor der Visite in Woche 24
- Änderung der T4-Dosis während der Studie, sofern möglich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten (MAESTRO-NAFLD-1)

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Gesamtmortalität									
MAESTRO-NAFLD-1	Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.								
Morbidität									
MAESTRO-NAFLD-1	Es wurden keine Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität erhoben.								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
SF-LDQOL									
MAESTRO-NAFLD-1	●	●	●	●	○	●	●	●	●
SF-36									
MAESTRO-NAFLD-1	●	●	●	●	○	●	●	●	●
NAFLD/NASH CLDQ									
MAESTRO-NAFLD-1	●	●	●	●	○	●	●	●	●
WPAI-NASH									
MAESTRO-NAFLD-1	●	●	●	●	○	●	●	●	●

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Sicherheit									
Gesamtraten der UE									
MAESTRO-NAFLD-1	•	•	•	•	○	•	•	•	•
UE nach SOC und PT									
MAESTRO-NAFLD-1	•	•	•	•	○	•	•	•	•
SUE nach SOC und PT									
MAESTRO-NAFLD-1	•	•	•	•	○	•	•	•	•
Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT									
MAESTRO-NAFLD-1	•	•	•	•	○	•	•	•	•
UE von besonderem Interesse									
MAESTRO-NAFLD-1	•	•	•	•	○	•	•	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. -: Subgruppenanalyse nicht geplant und nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (MAESTRO-NAFLD-1)

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5$ % vs. $\leq 7,5$ %)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Gesamtmortalität									
MAESTRO-NAFLD-1	Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.								
Morbidität									
MAESTRO-NAFLD-1	Es wurden keine Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität erhoben.								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
SF-LDQOL									
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 %									
Total Score									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Symptome einer Lebererkrankung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2534	0,2165	0,4910	NE	0,2731	0,0088	NE	NE
Auswirkungen einer Lebererkrankung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Konzentration/Gedächtnis									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Gesundheitliche Notlage									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Sexuelle Funktion									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Schlaf									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Einsamkeit									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1446	0,6748	0,0914	0,9333	0,0619	0,2361	0,0879	NE	0,9333
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Hoffnungslosigkeit									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5418	0,5603	0,0008	0,0713	0,6481	0,1078	0,7529	0,4395	0,1996
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2794	0,0956	0,0938	NE	0,2861	0,7326	0,1916	0,6513
Stigma der Lebererkrankung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52									
Total Score									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3311	0,9021	0,5814	0,7542	0,4023	0,8031	NE	NE	0,2351
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,5990	0,1418	0,9455	NE	0,9133	0,2143	0,6116	0,5979
Symptome der Lebererkrankung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9933	0,3331	0,2357	0,3076	0,9855	0,5533	NE	NE	0,1555
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,5172	0,3100	0,8614	NE	0,5480	0,0323	0,6841	0,6132

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Auswirkungen einer Lebererkrankung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,8779	0,6361	0,8468	0,4012	0,2502	0,6370	NE	NE	0,5323
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,3047	0,6402	0,3829	NE	0,1095	0,9879	0,1258	0,7220
Konzentration/Gedächtnis									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2144	0,1173	0,0515	0,1004	0,6866	0,6385	NE	NE	0,0407
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,7037	0,5517	0,4533	NE	0,1202	0,3896	0,7769	0,6875
Gesundheitliche Notlage									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7318	0,9784	0,5776	0,5871	0,0052	0,4868	NE	NE	0,1562
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,5619	0,6238	0,6640	NE	0,6256	0,4967	0,6329	0,7397

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Sexuelle Funktion									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	0,0010	NE	NE	0,0001	0,0029	0,3339	0,0010
Schlaf									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9058	0,8901	0,1712	0,4451	0,0654	0,3783	NE	NE	0,5925
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,6646	0,9100	0,2687	NE	0,6303	0,5387	0,4109	0,7133
Einsamkeit									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3417	0,7960	0,2027	0,8539	0,8358	0,3067	NE	NE	0,4308
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,5463	0,6105	0,0686	NE	0,7223	0,9470	0,1732	0,6122

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Hoffnungslosigkeit									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9628	0,2867	0,6340	0,0275	0,2750	0,8396	NE	NE	0,5473
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,0962	0,6977	0,6845	NE	0,2559	0,9660	0,1786	0,7122
Stigma der Lebererkrankung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2758	0,9476	0,1062	0,1483	0,4785	0,1547	NE	NE	0,0646
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,1970	0,0513	0,2878	NE	0,9687	0,0058	0,4684	0,1213

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
SF-36									
Verbesserung des SF-36 um $\geq 15\%$									
MCS									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
PCS									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Veränderung des SF-36 zu Woche 52									
MCS									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5106	0,3119	0,6985	0,1017	0,2024	0,7441	NE	NE	0,1305
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,4346	0,0940	0,9863	NE	0,8764	0,0384	0,1171	0,2589
PCS									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5290	0,4862	0,4693	0,7057	0,8212	0,1957	NE	NE	0,3565
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,7859	0,1937	0,7160	NE	0,8507	0,5087	0,7529	0,7989

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
NAFLD/NASH CLDQ									
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um $\geq 15\%$									
Total Score									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Abdominale Symptome									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,3973	0,2234	0,3774	NE	0,1881	NE	0,0910	0,5791

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Aktivität									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,4759	0,4927	0,1794	0,3171	0,5523	0,5039	0,7376	0,5249
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Emotionale Gesundheit									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Ermüdung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5893	0,3086	0,7768	0,3797	0,2542	0,6544	0,6343	0,3487	0,4372
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,3664	0,2020	0,1673	NE	0,2830	0,3179	0,4203	0,1111

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Systemische Symptome									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2534	0,2165	0,2222	NE	0,2731	0,0088	0,5524	0,2766
Sorgen									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5$ % vs. $\leq 7,5$ %)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52									
Total Score									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,3053	0,6211	0,9253	0,3433	0,7886	0,8282	NE	NE	0,2910
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,6562	0,1373	0,4592	NE	0,7351	0,2726	0,5561	0,6873
Abdominale Symptome									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2206	0,7693	0,8605	0,1867	0,7660	0,7638	NE	NE	0,0568
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,6445	0,1188	0,5974	NE	0,5174	0,6024	0,5633	0,5866

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Aktivität									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6620	0,6136	0,9031	0,3863	0,9949	0,7349	NE	NE	0,3306
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,6904	0,2470	0,2473	NE	0,6102	0,5555	0,9168	0,7082
Emotionale Gesundheit									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,1317	0,9361	0,7432	0,0149	0,0900	0,3856	NE	NE	0,2581
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,0180	0,0399	0,9789	NE	0,7015	0,0726	0,6539	0,0917
Ermüdung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,6370	0,7869	0,5403	0,9652	0,2374	0,4157	NE	NE	0,4735
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,9812	0,9759	0,2097	NE	0,5646	0,7802	0,5036	0,8565

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Systemische Symptome									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,9331	0,7002	0,9538	0,3251	0,2886	0,6642	NE	NE	0,6979
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,7716	0,2113	0,5520	NE	0,9187	0,1875	0,2396	0,5941
Sorgen									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,5681	0,3562	0,5396	0,6543	0,6639	0,5119	NE	NE	0,8430
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,8127	0,3385	0,2920	NE	0,1831	0,4320	0,5697	0,5199

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
WPAI-NASH									
Verbesserung des WPAI-NASH um $\geq 15\%$									
Aktivitätsbeeinträchtigung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2175	NE	NE	0,4642	NE	NE	NE	0,1219
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	0,1443	NE	NE	0,0620	0,1648	0,0516
Veränderung des WPAI-NASH zu Woche 52									
Aktivitätsbeeinträchtigung									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,2209	0,2337	0,9168	0,3239	0,2261	0,9465	NE	NE	0,7953
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,3367	0,8951	0,8150	NE	0,9417	0,9860	0,5898	0,9493

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Sicherheit									
Gesamtraten der UE									
Jegliche UE									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,6880	0,6007	0,2096	NE	0,1375	0,2283	NE	0,1347
SUE									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,4111	0,6302	NE	NE	0,5785	0,1962	0,4087	0,1832

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwere UE ($\geq$ Grad 3)									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,2670	0,5236	NE	NE	0,4582	0,0925	0,2697	0,5406
Nicht schwere UE ($\leq$ Grad 2)									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	0,6880	0,6007	0,2096	NE	0,1375	0,2283	NE	0,1347
UE, die zum Therapieabbruch führten									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	0,3077	NE	NE	NE	0,2303	0,1252	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
UE, die zum Studienabbruch führten									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE, die zum Tod führten									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5$ % vs. $\leq 7,5$ %)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
UE nach SOC und PT									
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	0,7886	0,8282	0,2535	0,5027	0,5413	0,7360	0,2538	0,4658	0,5027
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE nach SOC und PT									
MAESTRO-NAFLD-1		Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.							
Schwere UE ($\geq$ Grad 3) nach SOC und PT									
MAESTRO-NAFLD-1		Nicht zutreffend, da das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
UE von besonderem Interesse									
Weitere MACE									
Jegliche weitere MACE									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Schwerwiegende weitere MACE									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwere weitere MACE ($\geq$ Grad 3)									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Nicht schwere weitere MACE ($\leq$ Grad 2)									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Andere CV UE									
Jegliche andere CV UE									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Schwerwiegende andere CV UE									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwere andere CV UE ($\geq$ Grad 3)									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Nicht schwere andere CV UE ($\leq$ Grad 2)									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5$ % vs. $\leq 7,5$ %)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
DILI									
Jegliche DILI									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Schwerwiegende DILI									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Altersgruppe ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)	Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)	HbA1C-Baselinewert ($> 7,5\%$ vs. $\leq 7,5\%$)	Standorte, die an der Studie MAESTRO-NAFLD-1 teilgenommen haben (ja vs. nein)	Statinstatus (Zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)
Schwere DILI ($\geq \text{Grad } 3$)									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Nicht schwere DILI ($\leq \text{Grad } 2$)									
MAESTRO-NAFLD-1 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MAESTRO-NAFLD-1 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
a: In keiner der Subgruppen sind 10 Ereignisse oder mehr aufgetreten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Studie MAESTRO-NASH

Alter

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Einsamkeit					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Alter					p = 0,0213 ^c
< 65 Jahre	124	19 (15,3)	224	23 (10,3)	0,63 [0,33; 1,21]; p = 0,1657 0,67 [0,38; 1,18]; p = 0,1657 5,05 [-2,43; 12,5]; p = 0,1657
≥ 65 Jahre	43	1 (2,3)	79	10 (12,7)	6,09 [0,75; 49,27]; p = 0,0570 5,44 [0,72; 41,10]; p = 0,0570 -10,33 [-18,94; -1,73]; p = 0,0570

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % ^{a, b} : Aktivität					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Alter					p = 0,0368 ^c
< 65 Jahre	124	16 (12,9)	224	14 (6,3)	0,45 [0,21; 0,96]; p = 0,0342 0,48 [0,24; 0,96]; p = 0,0342 6,65 [-0,04; 13,35]; p = 0,0342
≥ 65 Jahre	43	2 (4,7)	79	9 (11,4)	2,64 [0,54; 12,80]; p = 0,2142 2,45 [0,55; 10,83]; p = 0,2142 -6,74 [-16,16; 2,68]; p = 0,2142
Gesamtraten der UE ^d					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Alter					p = 0,0394 ^c
< 65 Jahre	124	116 (93,5)	224	214 (95,5)	0,68 [0,26; 1,76]; p = 0,4227 0,98 [0,93; 1,03]; p = 0,4227 -1,99 [-7,09; 3,11]; p = 0,4227
≥ 65 Jahre	43	42 (97,7)	79	69 (87,3)	6,09 [0,75; 49,27]; p = 0,0570 1,12 [1,02; 1,23]; p = 0,0570 10,33 [1,73; 18,94]; p = 0,0570
Schwere UE (≥ Grad 3) ^d					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Alter					p = 0,0044 ^c
< 65 Jahre	126	18 (14,3)	224	46 (20,5)	0,64 [0,36; 1,17]; p = 0,1465 0,70 [0,42; 1,15]; p = 0,1465 -6,25 [-14,33; 1,83]; p = 0,1465
≥ 65 Jahre	25	8 (32,0)	79	9 (11,4)	3,66 [1,23; 10,89]; p = 0,0152 2,81 [1,21; 6,50]; p = 0,0152 20,61 [1,03; 40,19]; p = 0,0152

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Analysen waren in der Regel jedoch nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter“ ausgegangen.

Geschlecht

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Sexuelle Funktion					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Geschlecht p = 0,0359^c					
Männlich	43	3 (7,0)	132	9 (6,8)	3,07 [0,65; 14,58]; p = 0,1386 2,93 [0,65; 13,24]; p = 0,1386 -4,49 [-9,84; 0,86]; p = 0,1386
Weiblich	65	4 (6,2)	171	4 (2,3)	0,37 [0,09; 1,51]; p = 0,1480 0,38 [0,10; 1,48]; p = 0,1480 3,81 [-2,45; 10,08]; p = 0,1480
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % ^{a, b} : Abdominale Symptome					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Geschlecht p = 0,0182^c					
Männlich	43	2 (4,7)	132	23 (17,4)	4,33 [0;98; 19;17]; p = 0,0376 3,75 [0,92; 15,24]; p = 0,0376 -12,77 [-21,80; -3,75]; p = 0,0376
Weiblich	124	29 (23,4)	171	31 (18,1)	0,73 [0,41; 1,28]; p = 0,2681 0,78 [0,49; 1,22]; p = 0,2681 5,26 [-4,17; 14,68]; p = 0,2681
UE nach SOC und PT: Diarrhoe ^d					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Geschlecht p = 0,0494^c					
Männlich	43	11 (25,6)	132	12 (9,1)	3,44 [1,39; 8,51]; p = 0,0054 2,81 [1,34; 5,91]; p = 0,0054 16,49 [2,56; 30,42]; p = 0,0054
Weiblich	124	31 (25,0)	171	37 (21,6)	1,21 [0,70; 2,08]; p = 0,4985 1,16 [0,76; 1,75]; p = 0,4985 3,36 [-6,44; 13,17]; p = 0,4985

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
UE nach SOC und PT: Pruritus ^d					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Geschlecht					p = 0,0021 ^c
Männlich	43	0 (0,0)	132	12 (9,1)	0,11 [0,01; 1,91]; p = 0,0686 0,12 [0,01; 2,00]; p = 0,0686 -8,26 [-14,13; -2,40]; p = 0,0686
Weiblich	124	22 (17,7)	171	11 (6,4)	3,14 [1,46; 6,74]; p = 0,0024 2,76 [1,39; 5,48]; p = 0,0024 11,31 [3,65; 18,97]; p = 0,0024

a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1.

b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert.

c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des (inversen) Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt.

d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1.

Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population							
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Total Score							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Geschlecht p = 0,0198							
Männlich	65 79,02 (14,70)	65 78,58 (15,00)	65 -0,57 (1,06)	101 80,37 (13,27)	101 81,94 (12,83)	101 1,59 (0,86)	-2,16 [-4,77; 0,46] p = 0,1056 -0,249 [0,56; 0,06]
Weiblich	44 74,31 (15,60)	44 76,56 (12,74)	44 1,66 (1,37)	122 76,73 (13,98)	122 76,40 (15,38)	122 -0,45 (0,83)	2,12 [-0,99; 5,22] 0,1808 0,230 [-0,12; 0,58]
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52: Ermüdung							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Geschlecht p = 0,0455							
Männlich	64 4,91 (1,36)	64 4,73 (1,48)	64 -0,20 (0,12)	96 5,04 (1,32)	96 5,09 (1,32)	96 0,08 (0,10)	-0,28 [-0,58; 0,01] p = 0,0597 -0,295 [-0,61; 0,02]
Weiblich	42 4,23 (1,59)	42 4,27 (1,38)	42 0,02 (0,16)	121 4,43 (1,43)	121 4,43 (1,47)	121 -0,02 (0,09)	0,03 [-0,32; 0,39] p = 0,8591 0,031 [-0,32; 0,38]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des SF-36 zu Woche 52: PCS							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Geschlecht p = 0,0073							
Männlich	65 47,02 (9,60)	65 46,27 (9,80)	65 -1,11 (0,72)	101 49,64 (9,00)	101 49,94 (7,89)	101 0,76 (0,59)	-1,87 [-3,65; -0,09] p = 0,0399 -0,317 [-0,63; 0,00]
Weiblich	44 41,87 (9,82)	44 44,92 (10,16)	44 2,48 (0,99)	122 45,86 (8,92)	122 46,39 (9,51)	122 0,63 (0,60)	1,84 [-0,40; 4,09] p = 0,1068 0,278 [-0,07; 0,62]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrorestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ gleichgerichtete Effektschätzer und nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

Gewicht

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Hoffnungslosigkeit					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Gewicht					p = 0,0281 ^c
Gewicht > 200 lbs	52	3 (5,8)	186	24 (12,9)	2,42 [0,70; 8,38]; p = 0,1516 2,24 [0,70; 7,14]; p = 0,1516 -7,13 [-15,09; 0,83]; p = 0,1516
Gewicht ≤ 200 lbs	115	28 (24,3)	117	17 (14,5)	0,53 [0,27; 1,03]; p = 0,0586 0,60 [0,35; 1,03]; p = 0,0586 9,82 [-0,30; 19,93]; p = 0,0586
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des (inversen) Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ ausgegangen.

BMI

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „BMI (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m²)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % ^{a, b} : Ermüdung 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
BMI					p = 0,0395 ^c
BMI < 25 kg/m ²	7	1 (14,3)	8	0 (0,0)	0,25 [0,01; 7,34]; p = 0,3993 0,30 [0,01; 6,29]; p = 0,3993 13,19 [-17,72; 44,11]; p = 0,3993
BMI ≥ 25 kg/m ² - < 30 kg/m ²	47	7 (14,9)	62	5 (8,1)	0,50 [0,15; 1,69]; p = 0,2593 0,54 [0,18; 1,60]; p = 0,2593 6,83 [-5,40; 19,06]; p = 0,2593
BMI ≥ 30 kg/m ²	113	7 (6,2)	233	33 (14,2)	2,50 [1,07; 5,84]; p = 0,0297 2,29 [1,04; 5,01]; p = 0,0297 -7,97 [-14,28; -1,66]; p = 0,0297
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „BMI“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „BMI“ ausgegangen.

Diabetes Status zu Baseline

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie				Placebo + optimierte Standardtherapie				Vergleich gegen Placebo iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
MAESTRO-NASH – Label-Population									
Fibrose-Response									
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie									
Diabetes Status zu Baseline									
Ja	26/116 (22,4)	22/116 (19,0)	68/116 (58,6)	31,9	13/198 (6,6)	20/198 (10,1)	165/198 (83,3)	11,6	0,28 [0,19; 0,42]; p < 0,0001 0,36 [0,26; 0,51]; p < 0,0001 20,3 [12,3; 28,3]; p < 0,0001
Nein	8/48 (16,7)	4/48 (8,3)	36/48 (75,0)	20,8	14/102 (13,7)	14/102 (13,7)	74/102 (72,5)	20,6	0,99 [0,55; 1,80]; p = 0,9769 0,99 [0,62; 1,59]; p = 0,9769 0,1 [-12,5; 12,8]; p = 0,9819

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie				Placebo + optimierte Standardtherapie				Vergleich gegen Placebo iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		

a: Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1).

b: Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1).

c: Ein Wert von 0 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0).

d: Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population.

e: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe und das Fibrosestadium bei Studienbeginn als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.

f: Die Differenz des prozentualen Anteils der Responder wird geschätzt durch Mittelwertbildung der CMH-Schätzungen der Differenz des prozentualen Anteils der Responder für jeden Pathologen, und der 95 %-KI wird unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung konstruiert. Der p-Wert ergibt sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung.

g: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt.

Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat.

Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Total Score					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Diabetes Status zu Baseline					p = 0,0496 ^c
Ja	100	1 (1,0)	201	8 (4,0)	4,10 [0,51; 33,27]; p = 0,1528 3,98 [0,50; 31,38]; p = 0,1528 -2,98 [-6,31; 0,35]; p = 0,1528
Nein	51	3 (5,9)	102	2 (2,0)	0,32 [0,05; 1,98]; p = 0,1984 0,33 [0,06; 1,93]; p = 0,1984 3,92 [-3,07; 10,92]; p = 0,1984
Schwere UE (≥ Grad 3) ^d					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Diabetes Status zu Baseline					p = 0,0209 ^c
Ja	118	11 (9,3)	201	39 (19,4)	0,43 [0,21; 0,87]; p = 0,0168 0,48 [0,26; 0,90]; p = 0,0168 -10,08 [-17,66; -2,50]; p = 0,0168
Nein	49	11 (22,4)	102	16 (15,7)	1,56 [0,66; 3,67]; p = 0,3099 1,43 [0,72; 2,85]; p = 0,3099 6,76 [-6,89; 20,41]; p = 0,3099
Nicht schwere UE (≤ Grad 2) ^d					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Diabetes Status zu Baseline					p = 0,0291 ^c
Ja	118	112 (94.9)	201	184 (91.5)	1,72 [0,66; 4,50]; p = 0,2608 1,04 [0,98; 1,10]; p = 0,2608 3,37 [-2,15; 8,90]; p = 0,2608
Nein	49	44 (89.8)	102	99 (97.1)	0,27 [0,06; 1,17]; p = 0,0621 0,93 [0,84; 1,02]; p = 0,0621 -7,26 [-16,35; 1,82]; p = 0,0621

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Diabetes Status zu Baseline“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Diabetes Status zu Baseline“ ausgegangen.

Fibrosestadium zu Baseline

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Fibrosestadium zu Baseline (F2 vs. F3)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % ^{a, b} : Systemische Symptome 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Fibrosestadium zu Baseline					p = 0,0469 ^c
F2	53	6 (11,3)	111	6 (5,4)	0,45 [0,14; 1,46]; p = 0,1737 0,48 [0,16; 1,41]; p = 0,1737 5,92 [-3,60; 15,43]; p = 0,1737
F3	98	6 (6,1)	192	22 (11,5)	1,98 [0,78; 5,07]; p = 0,1456 1,87 [0,78; 4,46]; p = 0,1456 -5,34 [-11,88; 1,21]; p = 0,1456

a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1.

b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert.

c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt.

Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Fibrosestadium zu Baseline“ nicht gleichgerichtete Effekt beobachtet werden. Die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Fibrosestadium zu Baseline“ ausgegangen.

GLP-1-Analoga zu Baseline

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „GLP-1-Analoga zu Baseline (mit GLP-1 Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1 Analoga behandelt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie				Placebo + optimierte Standardtherapie				Vergleich gegen Placebo iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
MAESTRO-NASH – Label-Population									
Fibrose-Response									
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie									
GLP1-Analoga zu Baseline p = 0,0468^g									
Mit GLP-1 Analoga behandelt	6/26 (23,1)	7/26 (26,9)	13/26 (50,0)	36,5	1/38 (2,6)	5/38 (13,2)	32/38 (84,2)	9,2	0,18 [0,07; 0,48]; p = 0,0003 0,26 [0,12; 0,58]; p = 0,0003 27,8 [10,3; 45,3]; p = 0,0035
Nicht mit GLP-1 Analoga behandelt	28/138 (20,3)	19/138 (13,8)	91/138 (65,9)	27,2	26/262 (9,9)	29/262 (11,1)	207/262 (79,0)	15,5	0,49 [0,35; 0,70]; p < 0,0001 0,57 [0,43; 0,75]; p < 0,0001 11,7 [4,3; 19,1]; p = 0,0019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie				Placebo + optimierte Standardtherapie				Vergleich gegen Placebo iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
a: Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1). b: Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1) c: Ein Wert von 0 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0). d: Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population. e: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe und das Fibrorestadium bei Studienbeginn als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1. f: Die Differenz des prozentualen Anteils der Responder wird geschätzt durch Mittelwertbildung der CMH-Schätzungen der Differenz des prozentualen Anteils der Responder für jeden Pathologen, und der 95 %-KI wird unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung konstruiert. Der p-Wert ergibt sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung. g: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)									

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „GLP-1-Analoga zu Baseline (mit GLP-1 Analoga behandelt vs. nicht mit GLP-1 Analoga behandelt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Symptome einer Lebererkrankung 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
GLP1-Analoga zu Baseline					p = 0,0473 ^c
Mit GLP-1 Analoga behandelt	27	2 (7,4)	39	1 (2,6)	0,33 [0,03; 3,82]; p = 0,3530 0,35 [0,03; 3,63]; p = 0,3530 4,84 [-6,21; 15,90]; p = 0,3530
Nicht mit GLP-1 Analoga behandelt	140	4 (2,9)	264	25 (9,5)	3,56 [1,21; 10,43]; p = 0,0143 3,31 [1,18; 9,33]; p = 0,0143 -6,61 [-11,09; -2,13]; p = 0,0143
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Auswirkungen einer Lebererkrankung 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
GLP1-Analoga zu Baseline					p = 0,0273 ^c
Mit GLP-1 Analoga behandelt	27	3 (11,1)	39	3 (7,7)	0,67 [0,12; 3,58]; p = 0,6348 0,69 [0,15; 3,18]; p = 0,6348 3,42 [-11,09; 17,93]; p = 0,6348
Nicht mit GLP-1 Analoga behandelt	140	2 (1,4)	264	23 (8,7)	6,59 [1,53; 28,35]; p = 0,0038 6,10 [1,46; 25,49]; p = 0,0038 -7,28 [-11,21; -3,35]; p = 0,0038
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % ^{a, b} : Aktivität 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
GLP1-Analoga zu Baseline					p = 0,0386 ^c
Mit GLP-1 Analoga behandelt	22	3 (13,6)	39	0 (0,0)	0,07 [0,00; 1,43]; p = 0,0286 0,08 [0,00; 1,52]; p = 0,0286 13,97 [-1,11; 29,05]; p = 0,0286
Nicht mit GLP-1 Analoga behandelt	129	13 (10,1)	264	23 (8,7)	0,85 [0,42; 1,74]; p = 0,6595 0,86 [0,45; 1,65]; p = 0,6595 1,37 [-4,84; 7,57]; p = 0,6595

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
SUE ^d					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
GLP1-Analoga zu Baseline					p = 0,0444 ^c
Mit GLP-1 Analoga behandelt	22	1 (4,5)	39	9 (23,1)	0,16 [0,02; 1,35]; p = 0,0605 0,20 [0,03; 1,45]; p = 0,0605 -18,53 [-34,36; -2,70]; p = 0,0605
Nicht mit GLP-1 Analoga behandelt	129	20 (15,5)	264	34 (12,9)	1,24 [0,68; 2,26]; p = 0,4778 1,20 [0,72; 2,01]; p = 0,4778 2,63 [-4,81; 10,06]; p = 0,4778
Schwere UE (≥ Grad 3) ^d					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
GLP1-Analoga zu Baseline					p = 0,0199 ^c
Mit GLP-1 Analoga behandelt	22	1 (4,5)	39	11 (28,2)	0,12 [0,01; 1,01]; p = 0,0256 0,16 [0,02; 1,17]; p = 0,0256 -23,66 [-40,25; -7,07]; p = 0,0256
Nicht mit GLP-1 Analoga behandelt	129	25 (19,4)	264	44 (16,7)	1,20 [0,70; 2,07]; p = 0,5068 1,16 [0,75; 1,81]; p = 0,5068 2,71 [-5,46; 10,88]; p = 0,5068
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „GLP-1-Analoga zu Baseline“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „GLP-1-Analoga zu Baseline“ ausgegangen.

T4 zu Baseline

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „T4 zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Sexuelle Funktion 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
T4 zu Baseline					p = 0,0098 ^c
Ja	16	2 (12,5)	43	0 (0,0)	0,07 [0,00; 1,47]; p = 0,0280 0,08 [0,00; 1,53]; p = 0,0280 13,57 [-3,55; 30,69]; p = 0,0280
Nein	135	4 (3,0)	260	13 (5,0)	1,72 [0,55; 5,39]; p = 0,3440 1,69 [0,56; 5,08]; p = 0,3440 -2,04 [-5,94; 1,86]; p = 0,3440
UE nach SOC und PT ^d : Diarrhoe 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
T4 zu Baseline					p = 0,0463 ^c
Ja	19	9 (47,4)	43	6 (14,0)	5,55 [1,59; 19,31]; p = 0,0046 3,39 [1,41; 8,19]; p = 0,0046 33,41 [8,69; 58,14]; p = 0,0046
Nein	148	33 (22,3)	260	43 (16,5)	1,45 [0,87; 2,40]; p = 0,1509 1,35 [0,90; 2,02]; p = 0,1509 5,76 [-2,33; 13,84]; p = 0,1509

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Subgruppe „T4 zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population							
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Sexuelle Funktion							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
T4 zu Baseline							p = 0,0434
Ja	5 81,34 (22,65)	5 90,66 (20,88)	5 2,84 (5,81)	4 96,65 (3,87)	4 82,93 (25,16)	4 -11,38 (6,41)	14,22 [-4,74; 33,19] p = 0,1291 0,979 [-0,41; 2,37]
Nein	42 81,77 (22,03)	42 77,64 (28,58)	42 -2,90 (2,85)	76 79,10 (24,16)	76 78,45 (25,24)	76 -0,97 (2,17)	-1,93 [-8,87; 5,01] p = 0,5839 -0,102 [-0,48; 0,27]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrosestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „T4 zu Baseline“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „T4 zu Baseline“ ausgegangen.

Gewichtsveränderung zu Woche 52

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gewichtsveränderung zu Woche 52 (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme vs. stabil)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie				Placebo + optimierte Standardtherapie				Vergleich gegen Placebo iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	Fibrose-Responder			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
MAESTRO-NASH – Label-Population									
NASH-Resolution Response									
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie									
Gewichtsveränderung zu Woche 52									
≥ 5 % Gewichts- verlust	11/30 (36,7)	6/30 (20,0)	13/30 (43,3)	46,7	8/34 (23,5)	5/34 (14,7)	21/34 (61,8)	30,9	0,50 [0,24; 1,02]; p = 0,0533 0,64 [0,41; 1,01]; p = 0,0533 17,3 [-4,2; 38,9]; p = 0,1592
≥ 5 % Gewichts- zunahme	4/12 (33,3)	0/12 (0,0)	8/12 (66,7)	33,3	2/13 (15,4)	1/13 (7,7)	10/13 (76,9)	19,2	0,63 [0,22; 1,81]; p = 0,3757 0,71 [0,34; 1,49]; p = 0,3757 13,7 [-16,0; 43,4]; p = 0,5470
stabil	24/108 (22,2)	15/108 (13,9)	69/108 (63,9)	29,2	6/219 (2,7)	17/219 (7,8)	196/219 (89,5)	6,6	0,17 [0,10; 0,27]; p < 0,0001 0,22 [0,15; 0,34]; p < 0,0001 22,6 [15,4; 29,9]; p < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	Placebo + optimierte Standardtherapie			Durchschnittlicher Anteil der Responder (%) ^d	Vergleich gegen Placebo iOR [95 %-KI] ^e ; p-Wert iRR [95 %-KI] ^e ; p-Wert RD [95 %-KI] ^f ; p-Wert
	Fibrose-Responder				Fibrose-Responder				
	1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		1 ^a	0,5 ^b	0 ^c		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		

a: Ein Wert von 1 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Responder eingeordnet haben (1,1).

b: Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass ein Pathologe den Patienten als Responder eingeordnet hat und der andere als Non-Responder (1,0 oder 0,1).

c: Ein Wert von 0 bedeutet, dass Pathologe A und Pathologe B den Patienten als Non-Responder eingeordnet haben (0,0).

d: Der durchschnittliche Anteil der Responder entspricht der Summe der Responderwerte (1, 0,5, 0) geteilt durch die Anzahl der Probanden in der Label-Population.

e: Das iOR, das iRR, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines stratifizierten CMH-Ansatzes ermittelt, wobei der Pathologe, T2D-Status und das Fibroestadium bei Studienbeginn als Stratifikationsfaktoren dienten. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis von < 1.

f: Die Differenz des prozentualen Anteils der Responder wird geschätzt durch Mittelwertbildung der CMH-Schätzungen der Differenz des prozentualen Anteils der Responder für jeden Pathologen, und der 95 %-KI wird unter Verwendung der zugehörigen Varianz für diese Schätzung konstruiert. Der p-Wert ergibt sich aus dem CMH-Test unter Verwendung von Tabellenwerten zum Vergleich der aktiven und der Placebo-Behandlung.

g: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Untergruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt.

Hinweis: Patienten, bei denen innerhalb des 52-Wochen-Fensters keine gültige Biopsie durchgeführt wurde, gelten für die 52-Wochen-Analyse als Non-Responder, ebenso wie Patienten, bei denen vor ihrer 52-Wochen-Biopsie ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt (z. B. Lebertransplantation, Tod) auftrat.

Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

Tabelle 4-120 Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe Gewichtsveränderung zu Woche 52 ($\geq 5\%$ Gewichtsverlust vs. $\geq 5\%$ Gewichtszunahme vs. stabil)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Einsamkeit					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Gewichtsveränderung zu Woche 52					p = 0,0480 ^c
≥ 5 % Gewichts- verlust	30	1 (3,3)	35	5 (14,3)	4,83 [0,53; 43,92]; p = 0,1283 4,29 [0,53; 34,68]; p = 0,1283 -10,95 [-24,21; 2,30]; p = 0,1283
≥ 5 % Gewichts- zunahme	12	3 (25,0)	13	0 (0,0)	0,10 [0,00; 2,18]; p = 0,0879 0,13 [0,01; 2,33]; p = 0,0879 23,35 [-2,65; 49,35]; p = 0,0879
stabil	111	16 (14,4)	221	28 (12,7)	0,86 [0,44; 1,67]; p = 0,6583 0,88 [0,50; 1,55]; p = 0,6583 1,74 [-6,12; 9,61]; p = 0,6583

a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1.

b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert.

c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt.

Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Gewichtsveränderung zu Woche 52“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Gewichtsveränderung zu Woche 52“ ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Subgruppe „Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 ($\geq 30\%$ CFB vs. $< 30\%$ CFB)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population							
Veränderung des SF-36 zu Woche 52: MCS							
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16							p = 0,0395
$\geq 30\%$ CFB	66 51,63 (9,80)	66 51,37 (9,53)	66 -0,23 (0,83)	23 49,91 (10,03)	23 49,97 (10,95)	23 -0,99 (1,36)	0,77 [-2,36; 3,89] p = 0,6297 0,114 [-0,36; 0,59]
$< 30\%$ CFB	35 53,01 (9,21)	35 51,35 (9,46)	35 -1,28 (1,26)	140 51,93 (8,21)	140 52,15 (9,81)	140 -0,20 (0,64)	-1,07 [-3,77; 1,62] p = 0,4328 -0,141 [-0,51; 0,23]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrosestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)							

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16 ($\geq 30\%$ CFB vs. $< 30\%$ CFB)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Jegliche 3-PT MACE ^{a, b} 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16					p = 0,0028 ^c
≥ 30 % CFB	75	0 (0,0)	30	1 (3,3)	NE [NE; NE]; p = 0,1121 NE [NE; NE]; p = 0,1121 -3,33 [-9,76; 3,09]; p = 0,1121
< 30 % CFB	25	1 (4,0)	179	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,0073 NE [NE; NE]; p = 0,0073 4,00 [-3,68; 11,68]; p = 0,0073
Schwerwiegende 3-PT MACE ^{a, b} 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16					p = 0,0028 ^c
≥ 30 % CFB	75	0 (0,0)	30	1 (3,3)	NE [NE; NE]; p = 0,1121 NE [NE; NE]; p = 0,1121 -3,33 [-9,76; 3,09]; p = 0,1121
< 30 % CFB	25	1 (4,0)	179	0 (0,0)	NE [NE; NE]; p = 0,0073 NE [NE; NE]; p = 0,0073 4,00 [-3,68; 11,68]; p = 0,0073

a: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1.

b: 3-PT-MACE umfasst die UE nicht tödlichen Schlaganfall, nicht tödlichen Myokardinfarkt und kardiovaskulären Tod.

c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt.

Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Reduktion des MRI-PDFF zu Woche 16“ ausgegangen.

Genetischer MASH SNP – *PNPLA3*

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – *PNPLA3* (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} ; Stigma der Lebererkrankung 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i> p = 0,0492^c					
keine Mutation	44	2 (4,5)	95	15 (15,8)	3,94 [0,86; 18,04]; p = 0,0598 3,47 [0,83; 14,54]; p = 0,0598 -11,24 [-20,82; -1,67]; p = 0,0598
Mutation heterozygot	72	10 (13,9)	128	10 (7,8)	0,53 [0,21; 1,33]; p = 0,1692 0,56 [0,25; 1,29]; p = 0,1692 6,08 [-3,17; 15,32]; p = 0,1692
Mutation homozygot	22	4 (18,2)	63	7 (11,1)	0,56 [0,15; 2,14]; p = 0,3950 0,61 [0,20; 1,89]; p = 0,3950 7,07 [-10,82; 24,96]; p = 0,3950
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % ^{a, b} ; Aktivität 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i> p = 0,0415^c					
keine Mutation	44	1 (2,3)	95	9 (9,5)	4,50 [0,55; 36,68]; p = 0,1265 4,17 [0,54; 31,89]; p = 0,1265 -7,20 [-14,55; 0,15]; p = 0,1265
Mutation heterozygot	72	10 (13,9)	128	7 (5,5)	0,36 [0,13; 0,99]; p = 0,0404 0,39 [0,16; 0,99]; p = 0,0404 8,42 [-0,49; 17,33]; p = 0,0404
Mutation homozygot	22	5 (22,7)	63	6 (9,5)	0,36 [0,10; 1,32]; p = 0,1122 0,42 [0,14; 1,24]; p = 0,1122 13,20 [-5,75; 32,16]; p = 0,1122

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
UE nach SOC und PT ^d : Schmerz in einer Extremität					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i>					p = 0,0039 ^c
keine Mutation	44	0 (0,0)	95	11 (11,6)	0,08 [0,00; 1,43]; p = 0,0311 0,09 [0,01; 1,54]; p = 0,0311 -10,87 [-18,05; -3,69]; p = 0,0311
Mutation heterozygot	72	1 (1,4)	128	9 (7,0)	0,19 [0,02; 1,50]; p = 0,0788 0,20 [0,03; 1,53]; p = 0,0788 -5,64 [-10,83; -0,45]; p = 0,0788
Mutation homozygot	22	3 (13,6)	63	3 (4,8)	3,16 [0,59; 16,97]; p = 0,1618 2,86 [0,62; 13,16]; p = 0,1618 8,87 [-6,40; 24,15] p = 0,1618
UE nach SOC und PT ^d : Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i>					p = 0,0229 ^c
keine Mutation	44	3 (6,8)	95	23 (24,2)	0,23 [0,06; 0,81]; p = 0,0145 0,28 [0,09; 0,89]; p = 0,0145 -17,39 [-28,78; -6,01]; p = 0,0145
Mutation heterozygot	72	15 (20,8)	128	42 (32,8)	0,54 [0,27; 1,06]; p = 0,0716 0,63 [0,38; 1,06]; p = 0,0716 -11,98 [-24,40; 0,44]; p = 0,0716
Mutation homozygot	22	9 (40,9)	63	17 (27,0)	1,87 [0,68; 5,17]; p = 0,2223 1,52 [0,79; 2,89]; p = 0,2223 13,92 [-9,36; 37,21]; p = 0,2223
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – *PNPLA3* (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population							
Veränderung des SF- LDQOL zu Woche 52: Total Score							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i>							p = 0,0041
keine Mutation	29 80,24 (10,59)	29 77,39 (11,26)	29 -1,86 (1,82)	72 76,28 (14,68)	72 78,78 (12,88)	72 2,03 (1,16)	-3,89 [-8,05; 0,28] p = 0,0672 -0,392 [-0,83; 0,04]
Mutation heterozygot	50 75,37 (17,57)	50 78,00 (15,87)	50 2,65 (1,23)	93 78,95 (14,52)	93 77,15 (17,41)	93 -1,34 (0,92)	4,00 [1,01; 6,98] p = 0,0089 0,451 [0,1; 0,80]
Mutation homozygot	20 76,89 (11,24)	20 77,03 (11,40)	20 -1,06 (1,72)	44 79,53 (9,98)	44 81,71 (10,01)	44 1,62 (1,16)	-2,68 [-6,72; 1,36] p = 0,1912 -0,345 [-0,88; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des SF- LDQOL zu Woche 52: Konzentration/Gedächtnis							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Genetischer MASH SNP – <i>PNPLA3</i>							p = 0,0159
keine Mutation	29	29	29	72	72	72	-5,84 [-11,66; -0,01]
	78,90	75,45	-2,19	77,88	81,53	3,64	p = 0,0495
	(18,91)	(20,24)	(2,55)	(22,05)	(20,51)	(1,63)	-0,419 [-0,85; 0,02]
Mutation heterozygot	50	50	50	93	93	93	4,19 [-0,66; 9,05]
	81,39	81,02	0,71	77,78	73,74	-3,49	p = 0,0903
	(19,70)	(21,35)	(2,00)	(21,11)	(24,40)	(1,51)	0,289 [-0,06; 0,63]
Mutation homozygot	20	20	20	44	44	44	-3,30 [-9,61; 3,00]
	78,78	76,27	-3,51	83,97	83,68	-0,21	p = 0,3012
	(20,02)	(19,61)	(2,68)	(16,85)	(18,09)	(1,81)	-0,272 [-0,80; 0,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52: Total Score							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Genetischer MASH SNP – PNPLA3							p = 0,0470
keine Mutation	29 5,44 (0,88)	29 5,23 (0,90)	29 -0,17 (0,13)	70 5,22 (1,21)	70 5,34 (1,07)	70 0,15 (0,08)	-0,31 [-0,60; -0,02] p = 0,0360 -0,451 [-0,89; -0,01]
Mutation heterozygot	49 5,18 (1,26)	49 5,24 (1,13)	49 0,06 (0,09)	93 5,31 (1,09)	93 5,30 (1,18)	93 0,05 (0,07)	0,01 [-0,21; 0,23] p = 0,9111 0,019 [-0,33; 0,37]
Mutation homozygot	19 5,36 (0,97)	19 5,44 (0,90)	19 0,07 (0,13)	40 5,35 (0,97)	40 5,46 (1,00)	40 0,10 (0,09)	-0,02 [-0,33; 0,29] p = 0,8766 -0,042 [-0,59; 0,50]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrosestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Genetischer MASH SNP – *PNPLA3*“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden, die jedoch meist nicht statistisch signifikant waren. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Genetischer MASH SNP – *PNPLA3*“ ausgegangen.

Genetischer MASH SNP – *TM6SF2*

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – *TM6SF2* (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Sexuelle Funktion					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i>					p = 0,0238 ^c
keine Mutation	124	2 (1,6)	223	12 (5,4)	3,47 [0,76; 15,76]; p = 0,0873 3,34 [0,76; 14,67]; p = 0,0873 -3,77[-7,47; -0,07]; p = 0,0873
Mutation heterozygot	26	2 (7,7)	62	1 (1,6)	0,20 [0,02; 2,27]; p = 0,1516 0,21 [0,02; 2,21]; p = 0,1516 6,08 [-4,63; 16,79]; p = 0,1516
Mutation homozygot	5	0 (0,0)	1	0 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
UE, die zum Therapieabbruch führten ^d					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i>					p = 0,0146 ^c
keine Mutation	124	8 (6,5)	223	16 (7,2)	0,89 [0,37; 2,15]; p = 0,7991 0,90 [0,40; 2,04]; p = 0,7991 -0,72 [-6,22; 4,77]; p = 0,7991
Mutation heterozygot	26	3 (11,5)	62	2 (3,2)	3,91 [0,61; 24,95]; p = 0,1243 3,58 [0,63; 20,17]; p = 0,1243 8,31 [-4,73; 21,36]; p = 0,1243
Mutation homozygot	5	0 (0,0)	1	1 (100,0)	0,03 [0,00; 2,27]; p = 0,0593 0,11 [0,01; 1,78]; p = 0,0593 -66,67 [-100,00; -2,71]; p = 0,0593

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
UE, die zum Studienabbruch führten ^d – 100 mg Resmetirom vs. Placebo					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i> p = 0,0224^c					
keine Mutation	112	7 (6,3)	223	8 (3,6)	1,79 [0,63; 5,07]; p = 0,2663 1,74 [0,65; 4,68]; p = 0,2663 2,66 [-2,44; 7,77]; p = 0,2663
Mutation heterozygot	24	4 (16,7)	62	1 (1,6)	12,20 [1,29; 115,61]; p = 0,0075 10,33 [1,22; 87,83]; p = 0,0075 15,05 [-0,18; 30,29]; p = 0,0075
Mutation homozygot	2	0 (0,0)	1	1 (100)	0,07 [0,00; 5,49]; p = 0,1921 0,22 [0,02; 3,16]; p = 0,1921 -58,33 [-100,00; 15,01]; p = 0,1921
UE nach SOC und PT ^d : Pruritus ^d					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i> p = 0,0141^c					
keine Mutation	124	15 (12,1)	223	18 (8,1)	1,57 [0,76; 3,23]; p = 0,2206 1,50 [0,78; 2,87]; p = 0,2206 4,03 [-2,74; 10,79]; p = 0,2206
Mutation heterozygot	26	3 (11,5)	62	3 (4,8)	2,57 [0,48; 13,64]; p = 0,2553 2,38 [0,51; 11,05]; p = 0,2553 6,70 [-6,69; 20,09]; p = 0,2553
Mutation homozygot	5	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0,03 [0,00; 2,27]; p= 0,0593 0,11 [0,01; 1,78]; p= 0,0593 -66,67 [-100,00; -2,71]; p= 0,0593
UE nach SOC und PT ^d : Ausschlag ^d					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i> p = 0,0422^c					
keine Mutation	112	14 (12,5)	223	8 (3,6)	3,84 [1,56; 9,45]; p = 0,0019 3,48 [1,51; 8,06]; p = 0,0019 8,91 [2,32; 15,51]; p = 0,0019
Mutation heterozygot	24	1 (4,2)	62	2 (3,2)	1,30 [0,11; 15,09]; p = 0,8311 1,29 [0,12; 13,59]; p = 0,8311 0,94 [-8,18; 10,07]; p = 0,8311
Mutation homozygot	2	0 (0,0)	1	1 (100)	0,07 [0,00; 5,49]; p = 0,1921 0,22 [0,02; 3,16]; p = 0,1921 -58,33 [-100,00; 15,01]; p = 0,1921

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – *TM6SF2* (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MAESTRO-NASH – Label-Population							
Veränderung des SF- LDQOL zu Woche 52: Symptome einer Lebeerkrankung							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i>							p = 0,0258
keine Mutation	86 73,84 (18,57)	86 76,32 (18,44)	86 1,73 (1,31)	166 77,18 (17,40)	166 77,53 (19,24)	166 0,74 (0,96)	1,73 [-0,84; 4,31] p = 0,5326 0,081 [-0,18; 0,34]
Mutation heterozygot	12 83,89 (11,96)	12 78,33 (12,59)	12 -5,27 (3,99)	43 76,82 (17,07)	43 79,14 (18,33)	43 1,97 (2,20)	-7,24 [-16,07; 1,59] p = 0,1069 -0,500 [-1,15; 0,15]
Mutation homozygot	1 93,30 (N/A)	1 86,70 (N/A)	1 NE	0 N/A	0 N/A	0 NE	NE [NE; NE] NE NE [NE; NE]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52: Abdominale Symptome							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Genetischer MASH SNP – <i>TM6SF2</i>							p = 0,0426^b
keine Mutation	84 5,62 (1,30)	84 5,67 (1,20)	84 0,10 (0,11)	161 5,35 (1,47)	161 5,41 (1,44)	161 0,09 (0,08)	0,01 [-0,26; 0,28] p = 0,9467 0,009 [-0,25; 0,27]
Mutation heterozygot	12 5,87 (1,09)	12 4,88 (1,60)	12 -0,60 (0,31)	42 5,35 (1,49)	42 5,50 (1,29)	42 0,33 (0,17)	-0,93 [-1,60; -0,27] p = 0,0067 -0,859 [-1,52; -0,20]
Mutation homozygot	1 6,0 (N/A)	1 5,3 (N/A)	1 NE	0 N/A	0 N/A	0 NE	NE [NE; NE] NE NE [NE; NE]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Fibrosestadium bei Baseline als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedges' g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Genetischer MASH SNP – *TM6SF2*“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Genetischer MASH SNP – *TM6SF2*“ ausgegangen.

Genetischer MASH SNP – *TMC4*

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Genetischer MASH SNP – *TMC4* (keine Mutation vs. Mutation heterozygot vs. Mutation homozygot)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} ; Schlaf 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>TMC4</i>					p = 0,0312 ^c
keine Mutation	45	9 (20,0)	90	17 (18,9)	0,93 [0,38; 2,29]; p = 0,8773 0,94 [0,46; 1,95]; p = 0,8773 1,11 [-13,10; 15,32]; p = 0,8773
Mutation heterozygot	65	3 (4,6)	139	21 (15,1)	3,68 [1,06; 12,81]; p = 0,0302 3,27 [1,01; 10,58]; p = 0,0302 -10,49 [-18,33; -2,65]; p = 0,0302
Mutation homozygot	28	7 (25,0)	57	7 (12,3)	0,42 [0,13; 1,35]; p = 0,1373 0,49 [0,19; 1,26]; p = 0,1373 12,72 [-5,44; 30,88]; p = 0,1373
UE, die zum Therapieabbruch führten ^d 80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Genetischer MASH SNP – <i>TMC4</i>					p = 0,0302 ^c
keine Mutation	53	3 (5,7)	90	7 (7,8)	0,71 [0,18; 2,88]; p = 0,6316 0,73 [0,20; 2,70]; p = 0,6316 -2,12 [-10,44; 6,21]; p = 0,6316
Mutation heterozygot	72	8 (11,1)	139	6 (4,3)	2,77 [0,92; 8,32]; p = 0,0601 2,57 [0,93; 7,14]; p = 0,0601 6,79 [-1,21; 14,80]; p = 0,0601
Mutation homozygot	30	0 (0,0)	57	6 (10,5)	0,13 [0,01; 2,39]; p = 0,1092 0,14 [0,01; 2,47]; p = 0,1092 -9,59 [-18,84; -0,34]; p = 0,1092

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Genetischer MASH SNP – *TMC4*“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Genetischer MASH SNP – *TMC4*“ ausgegangen.

Statinstatus

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Statinstatus (zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NASH – Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Gesundheitliche Notlage					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Statinstatus					p = 0,0454 ^c
Zu Baseline mit Statinen behandelt	75	9 (12,0)	147	26 (17,7)	1,58 [0,70; 3,56]; p = 0,2714 1,47 [0,73; 2,98]; p = 0,2714 -5,69 [-15,29; 3,91]; p = 0,2714
Zu Baseline nicht mit Statinen behandelt	92	19 (20,7)	156	19 (12,2)	0,53 [0,27; 1,07]; p = 0,0736 0,59 [0,33; 1,05]; p = 0,0736 8,47 [-1,26; 18,21]; p = 0,0736
UE, die zum Therapieabbruch führten ^d					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Statinstatus					p = 0,0015 ^c
Zu Baseline mit Statinen behandelt	75	9 (12,0)	147	5 (3,4)	3,87 [1,25; 12,01]; p = 0,0127 3,53 [1,23; 10,16]; p = 0,0127 8,60 [0,68; 16,52]; p = 0,0127
Zu Baseline nicht mit Statinen behandelt	92	3 (3,3)	156	16 (10,3)	0,29 [0,08; 1,04]; p = 0,0454 0,32 [0,10; 1,06]; p = 0,0454 -7,00 [-12,98; -1,01]; p = 0,0454
UE nach SOC und PT ^d : Schmerz in einer Extremität					
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Statinstatus					p = 0,0068 ^c
Zu Baseline mit Statinen behandelt	87	0 (0,0)	147	15 (10,2)	0,05 [0,00; 0,83]; p = 0,0034 0,05 [0,00; 0,90]; p = 0,0034 -9,90 [-15,08; -4,73]; p = 0,0034
Zu Baseline nicht mit Statinen behandelt	64	4 (6,3)	156	9 (5,8)	1,09 [0,32; 3,67]; p = 0,8908 1,08 [0,35; 3,39]; p = 0,8908 0,48 [-6,49; 7,45]; p = 0,8908

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Studienbeginn und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. d: Das OR, das RR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Es werden asymptotische 95 %-KI nach Wald angegeben. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. Hinweis: Patienten, die für die Randomisierung als F3 bewertet wurden und bei Baseline von einem der Pathologen als F4 reevaluiert wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Statinstatus“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren nicht immer statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Statinstatus“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Studie MGL-3196-05

Es lagen keine Belege für eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) vor. Es erfolgt daher keine Detaildarstellung der Subgruppenanalysen. Subgruppenanalysen ohne Belege werden in Anhang 4-H dargestellt.

4.3.1.3.2.3 Studie MAESTRO-NAFLD-1**Geschlecht**

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population							
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52: Emotionale Gesundheit							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Geschlecht							p = 0,0180
Männlich	6 6,00 (0,62)	6 5,92 (0,52)	6 -0,05 (0,32)	12 5,91 (1,03)	12 5,96 (1,30)	12 0,10 (0,27)	-0,15 [-0,90; 0,61] 0,6879 -0,158 [-1,14; 0,82]
Weiblich	4 6,00 (0,59)	4 5,35 (0,53)	4 -0,39 (0,56)	12 5,95 (0,67)	12 5,80 (1,07)	12 0,23 (0,47)	-0,63 [-1,61; 0,36] 0,1962 -0,405 [-1,56; 0,75]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedge's g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)							

Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ wurden gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet. Die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

Altersgruppe

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< Median vs. ≥ Median)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Hoffnungslosigkeit					
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
Alter					p = 0,0008 ^c
< Median	2	1 (50,0)	11	0 (0,0)	0,04 [0,00; 1,63]; p = 0,0367 0,08 [0,00; 1,58]; p = 0,0367 45,83 [-11,86; 100,00]; p = 0,0367
≥ Median	7	0 (0,0)	17	5 (29,4)	6,60 [0,32; 137,05]; p = 0,1746 4,89 [0,31; 78,23]; p = 0,1746 -24,31 [-51,40; 2,79]; p = 0,1746
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Baseline und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten ohne Daten für Woche 52 werden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1. b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert. c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< Median vs. ≥ Median)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population							
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Sexuelle Funktion							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Alter p = 0,0010							
< Median	3 100,00 (0,00)	3 97,77 (3,87)	3 NE (NE)	3 92,77 (12,53)	3 71,67 (49,07)	3 NE (NE)	NE [NE; NE] NE NE [NE; NE]
≥ Median	1 85,00 (N/A)	1 93,30 (N/A)	1 12,48 (8,00)	5 94,32 (6,19)	5 90,66 (14,09)	5 -3,76 (2,75)	16,24 [-3,81; 36,30] 0,0970 2,111 [-0,35; 4,57]
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52: Emotionale Gesundheit							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Alter p = 0,0399							
< Median	6 6,28 (0,34)	6 5,57 (0,65)	6 -0,71 (0,34)	7 5,76 (0,96)	7 5,67 (1,26)	7 -0,07 (0,28)	-0,64 [-1,64; 0,35] 0,1866 -0,763 [-1,89; 0,37]
≥ Median	4 5,58 (0,62)	4 5,88 (0,46)	4 0,44 (0,39)	16 6,01 (0,83)	16 5,98 (1,16)	16 0,22 (0,24)	0,22 [-0,67; 1,10] 0,6173 0,226 [-0,87; 1,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedge's g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe“ ausgegangen.

Ethnische Zugehörigkeit

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht-hispanisch)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population							
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Hoffnungslosigkeit							
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Ethnische Zugehörigkeit p = 0,0275							
Hispanisch	2 95,85 (5,87)	2 91,65 (11,81)	2 -7,57 (9,26)	9 77,78 (25,00)	9 84,26 (23,74)	9 3,50 (5,06)	-11,08 [-33,55; 11,40] 0,3083 -0,677 [-2,23; 0,88]
Nicht- hispanisch	5 86,68 (15,13)	5 95,00 (7,46)	5 9,95 (5,63)	14 92,27 (13,26)	14 88,69 (14,48)	14 1,76 (4,50)	8,20 [-4,32; 20,71] 0,1882 0,491 [-0,54; 1,52]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
Veränderung des NAFLD/NASH CLDQ zu Woche 52: Emotionale Gesundheit							
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Ethnische Zugehörigkeit							p = 0,0149
Hispanisch	2	2	2	9	9	9	0,30 [-1,37; 1,96]
	5,00 (2,40)	5,10 (2,69)	0,51 (0,72)	5,82 (0,90)	5,83 (1,41)	0,21 (0,33)	0,7085 0,272 [-1,26; 1,81]
Nicht- hispanisch	5	5	5	14	14	14	-0,25 [-0,94; 0,44]
	6,46 (0,67)	6,10 (0,72)	-0,13 (0,31)	6,00 (0,85)	5,91 (1,05)	0,11 (0,24)	0,4648 -0,281 [-1,31; 0,74]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedge's g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Ethnische Zugehörigkeit“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Ethnische Zugehörigkeit“ ausgegangen.

Gewicht

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gewicht (> 200 lbs vs. ≤ 200 lbs)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population							
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Gesundheitliche Notlage							
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Gewicht p = 0,0052							
> 200 lbs	1 100,00 (N/A)	1 100,00 (N/A)	1 9,22 (11,21)	19 98,03 (6,27)	19 93,42 (12,75)	19 -4,99 (4,41)	14,21 [-7,84; 36,26] 0,1978 0,707 [-1,32; 2,73]
≤ 200 lbs	6 77,08 (39,06)	6 81,25 (40,12)	6 9,53 (11,49)	4 81,25 (23,94)	4 75,00 (27,00)	4 3,57 (16,06)	5,96 [-35,72; 47,64] 0,7383 0,181 [-1,09; 1,45]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedge's g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)							

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ ausgegangen.

Diabetes Status zu Baseline

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Diabetes Status zu Baseline (ja vs. nein)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population							
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Sexuelle Funktion							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Diabetes Status zu Baseline							p = 0,0001
ja	1 85,00 (N/A)	1 93,30 (N/A)	1 NE (NE)	4 96,65 (3,87)	4 96,25 (7,50)	4 NE (NE)	NE [NE; NE] NE NE [NE; NE]
nein	3 100,00 (0,00)	3 97,77 (3,87)	3 NE (NE)	4 90,83 (10,94)	4 70,83 (40,10)	4 NE (NE)	NE [NE; NE] NE NE [NE; NE]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedge's g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)							

Für das Subgruppenmerkmal „Diabetes Status zu Baseline“ wurde kein Effekt beobachtet, da die Analysen nicht bewertbar waren. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Diabetes Status zu Baseline“ ausgegangen.

HbA1C-Baselinewert

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HbA1C-Baselinewert (> 7,5 % vs. ≤ 7,5 %)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vergleich gegen Placebo OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population					
Verbesserung des SF-LDQOL um ≥ 15 % ^{a, b} : Symptome einer Lebererkrankung 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
HbA1C-Baselinewert					p = 0,0088 ^c
> 7,5 %	2	1 (50,0)	7	0 (0,0)	0,07 [0,00; 2,56]; p = 0,0938 0,13 [0,01; 2,30]; p = 0,0938 43,75 [-15,26; 100,00]; p = 0,0938
≤ 7,5 %	13	0 (0,0)	21	3 (14,3)	5,11 [0,24; 107,33]; p = 0,2508 4,45 [0,25; 79,87]; p = 0,2508 -12,34 [-30,45; 5,78]; p = 0,2508
Verbesserung des NAFLD/NASH CLDQ um ≥ 15 % ^{a, b} : Systemische Symptome 100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie					
HbA1C-Baselinewert					p = 0,0088 ^c
> 7,5 %	2	1 (50,0)	7	0 (0,0)	0,07 [0,00; 2,56]; p = 0,0938 0,13 [0,01; 2,30]; p = 0,0938 43,75 [-15,26; 100,00]; p = 0,0938
≤ 7,5 %	13	0 (0,0)	21	3 (14,3)	5,11 [0,24; 107,33]; p = 0,2508 4,45 [0,25; 79,87]; p = 0,2508 -12,34 [-30,45; 5,78]; p = 0,2508
a: Das iOR, das iRR, die absolute RD, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines unadjustierten Ansatzes und eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für diese unadjustierte Analyse werden nur die Daten zu Baseline und in Woche 52 berücksichtigt. Patienten, die in Woche 52 keine Veränderung gegenüber Baseline aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ein Vorteil zugunsten von Resmetirom + optimierte Standardtherapie entspricht einem Verhältnis < 1.					
b: Für jeden Score wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite definiert. Das Erreichen der MCID ist definiert als ein Anstieg von ≥ MCID gegenüber dem Baselinewert.					
c: Der Breslow-Day-Test auf Homogenität des Behandlungseffekts wurde auf der Grundlage des inversen Risikoverhältnisses mit der jeweiligen Subgruppe als einzigem Stratifikationsfaktor durchgeführt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (105)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HbA1C-Baselinewert (> 7,5 % vs. ≤ 7,5 %)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population							
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Symptome der Lebererkrankung							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
HbA1C-Baselinewert p = 0,0323							
> 7,5 %	2 88,30 (7,07)	2 98,35 (2,33)	2 9,17 (6,90)	6 82,78 (10,22)	6 83,32 (16,04)	6 0,83 (3,91)	8,34 [-11,34; 28,01] 0,3397 0,755 [-0,89; 2,40]
≤ 7,5 %	8 82,91 (13,63)	8 77,91 (12,19)	8 -3,28 (4,06)	17 83,33 (17,33)	17 86,66 (12,19)	17 7,35 (3,56)	-10,63 [-19,44; -1,82] 0,0197 -0,746 [-1,61; 0,12]
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Sexuelle Funktion							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
HbA1C-Baselinewert p = 0,0029							
> 7,5 %	1 85,00 (N/A)	1 93,30 (N/A)	1 NE (NE)	1 93,30 (N/A)	1 100,00 (N/A)	1 NE (NE)	NE [NE; NE] NE NE [NE; NE]
≤ 7,5 %	3 100,00 (0,00)	3 97,77 (3,87)	3 -16,69 (6,68)	7 93,80 (8,87)	7 81,19 (31,56)	7 -7,83 (3,67)	-8,87 [-24,96; 7,23] 0,2533 -0,785 [-2,18; 0,61]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Stigma der Lebererkrankung							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
HbA1C-Baselinewert p = 0,0058							
> 7,5 %	2 65,65 (22,13)	2 96,90 (4,38)	2 19,01 (7,52)	6 92,73 (9,18)	6 92,73 (9,18)	6 4,08 (3,59)	14,92 [-7,94; 37,79] 0,1613 1,423 [-0,32; 3,17]
≤ 7,5 %	8 88,30 (11,29)	8 79,70 (17,92)	8 -10,22 (6,81)	17 91,92 (13,93)	17 84,58 (20,74)	17 -7,64 (5,77)	-2,59 [-17,91; 12,74] 0,7330 -0,111 [-0,95; 0,73]
Veränderung des SF-36 zu Woche 52: MCS							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
HbA1C-Baselinewert p = 0,0384							
> 7,5 %	2 51,75 (0,92)	2 56,90 (0,14)	2 4,24 (5,49)	6 56,35 (9,21)	6 55,70 (10,15)	6 -0,35 (3,11)	4,58 [-11,05; 20,22] 0,5002 0,521 [-1,10; 2,14]
≤ 7,5 %	8 57,53 (2,31)	8 54,45 (5,14)	8 -2,15 (2,13)	17 54,73 (7,00)	17 54,24 (9,17)	17 0,87 (1,79)	-3,02 [-7,69; 1,66] 0,1975 -0,418 [-1,27; 0,43]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95 %-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedge's g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „HbA1C-Baselinewert“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „HbA1C-Baselinewert“ ausgegangen.

Statinstatus

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Statinstatus (zu Baseline mit Statinen behandelt vs. zu Baseline nicht mit Statinen behandelt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analysen)

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
MAESTRO-NAFLD-1– Label-Population							
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Konzentration/ Gedächtnis							
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Statinstatus							p = 0,0407
zu Baseline mit Statinen behandelt	4 73,45 (25,17)	4 60,95 (42,81)	4 -8,99 (10,89)	13 92,32 (8,52)	13 84,16 (22,47)	13 -1,75 (7,80)	-7,24 [-34,80; 20,32] 0,5867 -0,255 [-1,38; 0,87]
zu Baseline nicht mit Statinen behandelt	3 95,83 (7,22)	3 91,67 (7,22)	3 -2,89 (6,02)	10 85,64 (19,77)	10 82,52 (15,81)	10 -3,63 (3,26)	0,73 [-13,72; 15,18] 0,9165 0,066 [-1,22; 1,36]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Resmetirom + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Resmetirom vs. Placebo
	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt ^a
	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	n ^b MW (SD)	n ^b MW (SD)	n ^b MW-Veränderung (SE)	LS Mean Difference [95 %- KI] p-Wert Hedge's g [95 %-KI]
Veränderung des SF-LDQOL zu Woche 52: Sexuelle Funktion							
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie							
Statinstatus							
							p = 0,0010
zu Baseline mit Statinen behandelt	1 85,00 (N/A)	1 93,30 (N/A)	1 NE (NE)	5 94,32 (6,19)	5 90,66 (14,09)	5 NE (NE)	NE [NE; NE] NE NE [NE; NE]
zu Baseline nicht mit Statinen behandelt	3 100,00 (0,00)	3 97,77 (3,87)	3 -20,91 (5,32)	3 92,77 (12,53)	3 71,67 (49,07)	3 -14,73 (3,37)	-6,19 [-19,81; 7,44] 0,3311 -0,641 [-2,28; 1,00]
a: Die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und die p-Werte wurden mithilfe eines MMRM-Ansatzes mit Baselinewert, Visite, Baselinestatus des T2D und Vorgeschichte an dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als Kovariaten mit Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite ermittelt. Hedge's g wurde aus den LS-Mittelwerten und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation eines Korrekturterms auf der Grundlage des gepoolten Stichprobenumfangs korrigiert, um eine mögliche Verzerrung bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen sowohl zu Baseline als auch zur jeweiligen Visite. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (105)							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Statinstatus“ nicht gleichgerichtete Effektschätzer beobachtet werden. Die Ergebnisse waren in der Regel nicht statistisch signifikant. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Statinstatus“ ausgegangen

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-138: Liste der eingeschlossenen Studien inkl. Quellen

Studie	Quellen
MAESTRO-NASH	Studienbericht (29) inkl. Protokoll (32) und SAP (36) sowie post hoc Analysen (5) Studienpublikationen: (23, 101) Studienregistereinträge: (92-96)
MGL-3196-05	Studienbericht (30) inkl. Protokoll (37) und SAP (38) sowie post hoc Analysen (106) Studienpublikationen: (102, 103) Studienregistereinträge: (97, 98)
MAESTRO-NAFLD-1	Studienbericht (31) inkl. Protokoll (59) und SAP (91) sowie post hoc Analysen (105) Studienpublikationen: (104) Studienregistereinträge: (99, 100)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-139: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-144: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Resmetirom (Rezdiffra®) als Monotherapie 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 (Fibrostadien F2 bis F3) besteht (1). Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Resmetirom im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie der Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen) wurde die Studie MAESTRO-NASH herangezogen. Unterstützend wurden ebenfalls die Studien MGL-3196-05 und MAESTRO-NAFLD-1 gezeigt.

MAESTRO-NASH

Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine laufende, pivotale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie. Als solche ist sie der bestmöglichen Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 mittels eines IXRS. Eine adäquate Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (29, 32, 36). Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden patientenrelevante und valide Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

MGL-3196-05

Die Studie MGL-3196-05 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II Studie. Als solche ist sie der bestmöglichen Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in einen Behandlungsarm mit 80mg Resmetirom und in einen Kontrollarm mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (30, 37, 38). Es wurden patientenrelevante und valide Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

In die Studie MGL-3196-05 wurden insgesamt 125 Patienten randomisiert. Patienten im Resmetirom-Arm erhielten 80 mg unabhängig vom Körpergewicht. Die Produktinformation von Resmetirom sieht jedoch eine Dosierung von 80 mg nur für Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg vor. Daher wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation anhand des Körpergewichts sowie nach Fibrosestadium gemäß der Produktinformation vorgenommen. Dies resultierte in einer geringen Populationsgröße der zugeschnittenen Label-Population, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse reduziert ist. Die Ergebnisse der Studie MGL-3196-05 werden daher nur unterstützend vorgelegt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

MAESTRO-NAFLD-1

Die MAESTRO-NAFLD-1-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit zusätzlichen Open-Label-Armen. Als solche ist sie der bestmöglichen Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

Patienten wurden auf die doppelblinden Behandlungsarme und den Open-Label-Arm im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert. Sie erhielten entweder doppelblind Resmetirom 100 mg, Resmetirom 80 mg oder ein entsprechendes Placebo oder OL-Resmetirom 100 mg. Der Open-Label-Arm wurde nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. In den doppelblinden Behandlungsarmen waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (59, 91). Es wurden patientenrelevante und valide Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

In der Studie MAESTRO-NAFLD-1 erfolgte keine gewichtsabhängige Dosierung von Resmetirom, wie sie in der Produktinformation vorgegeben ist. Daher erfolgte ein Zuschnitt der Studienpopulation, um nur Patienten, die gemäß Produktinformation behandelt wurden, einzuschließen. Weiterhin wurden die Patienten identifiziert, die in der Bestimmung der Lebersteifigkeit einen FibroScan VCTE Wert von mindestens 8,5 kPa aufwiesen. Diese Patienten hatten auf Basis dieser Untersuchung eine große Wahrscheinlichkeit innerhalb des Anwendungsgebiets von Resmetirom zu liegen. Die aus dem Zuschnitt resultierende Label-Population entspricht nur einem Bruchteil der gesamten Studienpopulation. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist daher eingeschränkt, weswegen die Ergebnisse nur unterstützend gezeigt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Fazit

Die zur Ableitung des Zusatznutzens vorgelegte randomisierte, doppelblinde Phase III Studie MAESTRO-NASH weist eine hohe Evidenzstufe (Ib) auf sowie ein geringes Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene. Die patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand der Vorgaben des IQWiG und des G-BA analysiert. Die Studie und ihre Auswertung ist daher geeignet, um valide Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen zu treffen. Insgesamt lässt sich ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Resmetirom (Rezdiffra®) ist zugelassen in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) besteht (1).

Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Resmetirom wurde eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es werden Ergebnisse in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Die verwendeten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Studie MAESTRO-NASH wurde in insgesamt 245 Studienzentren durchgeführt, davon 111 europäische Zentren, wovon wiederum 13 in Deutschland waren (92). Patienten erhielten zusätzlich zu Resmetirom oder Placebo eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten inklusive Beratung zur Lebensstiländerung. Dieses entspricht dem Therapiestandard für Patienten mit MASH in Deutschland (4).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Tabelle 4-150 bis Tabelle 4-152 zeigen zusammenfassend die Ergebnisse der Studie MAESTRO-NASH für die relevante Label-Population, die für die Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Mortalität

In der zugrundeliegenden Studie MAESTRO-NASH wurde dieser Endpunkt nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. Es trat bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Woche 52 in jedem Studienarm jeweils ein Todesfall im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom und im Kontrollarm auf.

Morbidität

NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response

Die beiden ko-primären Endpunkte der MAESTRO-NASH Studie waren NASH-Resolution-Response und Fibrose-Response zu Woche 52. Beide Endpunkte basieren auf der Auswertung von Leberbiopsien, die bei der Screening-Untersuchung und zu Woche 52 durchgeführt wurden.

NASH-Resolution Response

Eine NASH-Resolution Response war definiert als die Abwesenheit von Ballonierung (Score = 0) und keine oder milde Entzündung (Score 0 bis 1) (assoziiert mit einer Reduktion des NAS um 2 Punkte), ohne dass eine Verschlechterung der Fibrose, definiert als Progression um mind. 1 Stadium, eintrat.

Der durchschnittliche Anteil der Responder nach 52 Wochen lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 30,2 %, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 29,1 % und im Kontrollarm bei 9,5 %.

Es lag für beide Resmetirom-Dosierungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom vor (Tabelle 4-150).

Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom

Der Behandlungseffekt zwischen dem Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom und dem Kontrollarm war statistisch signifikant zugunsten von Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,31 [0,23; 0,42]; $p < 0,0001$). Die Behandlung mit 80 mg Resmetirom erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution gegenüber der optimierten Standardtherapie um 69 %.

Dieser positive Effekt konnte auch in den Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, die die Robustheit der Ergebnisse bestätigen (Tabelle 4-29). In der Sensitivitätsanalyse getrennt nach Pathologe lag sowohl nach Einschätzung von Pathologe A als auch von Pathologe B ein statistisch signifikanter Vorteil für Resmetirom vor mit einer um 62 % (iRR [95 %-KI]: 0,38 [0,26; 0,55]; $p < 0,0001$) bzw. 76 % (iRR [95 %-KI]: 0,24 [0,15; 0,39]; $p < 0,0001$) erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine NASH-Resolution im Vergleich zum Kontrollarm. Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Konsens, in der beide Pathologen einen Konsens bezüglich ihrer Einschätzung erzielten, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit der NASH-Resolution war unter Resmetirom um 72 % gegenüber dem Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,44]; $p < 0,0001$).

In der Hauptanalyse der NASH-Resolution Response wurde die Woche 52 Leberbiopsie-mITT-Population herangezogen. Diese schloss Patienten aus, deren Biopsie aufgrund der COVID-19-Pandemie fehlte. Patienten ohne Leberbiopsie zu Woche 52 wurden als Non-Responder eingestuft. In einer unterstützenden Analyse wurden daher nur Patienten, die eine Leberbiopsie innerhalb des vorgegebenen Zeitfensters hatten, eingeschlossen (Tabelle 4-30). Auch in dieser Auswertung zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution-Response war in dieser Auswertung um 69 % erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,31 [0,23; 0,41]; $p < 0,0001$). In einer weiteren unterstützenden Auswertung wurden alle fehlenden Daten als Non-Responder gewertet inklusive von Leberbiopsiewerten zu Woche 52, die aufgrund der COVID-19-Pandemie fehlten. Auch hier bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,43]; $p < 0,0001$), was einer um 68 % erhöhten Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution-Response im Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm entsprach (Tabelle 4-30).

Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom

Auch im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Resmetirom vor (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,44]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-150), was einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution-Response um 68 % entsprach.

Wie bereits für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bestätigten auch für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom die Sensitivitätsanalysen die Effekte der Hauptanalyse (Tabelle 4-29). In der Sensitivitätsanalyse getrennt nach Pathologe lag sowohl nach Einschätzung von Pathologe A als auch von Pathologe B ein statistisch signifikanter Vorteil für Resmetirom vor mit einer um 67 % (iRR [95 %-KI]: 0,33 [0,23; 0,47]; $p < 0,0001$) bzw. 69 % (iRR [95 %-KI]: 0,31 [0,19; 0,52]; $p < 0,0001$) erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine NASH-Resolution im Vergleich zum Kontrollarm. Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Konsens, in der beide Pathologen einen Konsens bezüglich ihrer Einschätzung erzielten, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit der NASH-Resolution war unter Resmetirom um 74 % gegenüber dem Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,26 [0,17; 0,42]; $p < 0,0001$).

Auch unter Ausschluss von Patienten, die keine Leberbiopsie zu Woche 52 hatten, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom. Die Wahrscheinlichkeit einer NASH-Resolution-Response war in dieser Analyse um 70 % im Vergleich zum Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,30 [0,22; 0,39]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-30). In der Auswertung, in der alle fehlenden Werte als Non-Responder ausgewertet wurden, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,32 [0,24; 0,43]; $p < 0,0001$), was einer Wahrscheinlichkeitserhöhung einer NASH-Resolution-Response im Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm von 68 % entsprach (Tabelle 4-30).

Fibrose-Response

Eine Fibrose-Response war definiert als eine Verbesserung um mind. 1 Punkt ohne Verschlechterung des NAS (Ballonierung, lobuläre Entzündung und Steatose) gegenüber der Biopsie zu Baseline. Die Fibrose bei MASH wurde anhand der NASH CRN-Skala bewertet. Anhand des Fibrose-Scores wurden diejenigen Patienten ermittelt, bei denen sich das Fibroestadium um ≥ 1 Punkt verbessert hatte, ohne dass sich der NAS verschlechtert hatte (Fibrose ≥ 1 Stage Responder). Der durchschnittliche Anteil der Responder lag im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom bei 28,7 %, im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom bei 26,2 % und im Kontrollarm bei 14,7 %.

Es lag für beide Resmetirom-Dosierungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom vor (Tabelle 4-150).

Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom

Im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom war die Wahrscheinlichkeit 49 % höher, eine Fibrose-Response zu erzielen als im Kontrollarm (iRR [95%-KI]: 0,51 [0,39; 0,66]; $p < 0,0001$). Dieser Vorteil zeigte sich auch für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei einer NAS-Komponente (iRR [95%-KI]: 0,46 [0,35; 0,61]; $p < 0,0001$) sowie für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung in Aktivität (iRR [95%-KI]: 0,50 [0,39; 0,66]; $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit einer Fibrose-Response ohne Verschlechterung in einer NAS-Komponente bzw. ohne Verschlechterung in Aktivität ist demnach im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom um 54 % bzw. 50 % höher als im Kontrollarm.

In der Sensitivitätsanalyse getrennt nach Pathologe (Tabelle 4-35) lag sowohl nach Einschätzung von Pathologe A als auch von Pathologe B ein statistisch signifikanter Vorteil für Resmetirom vor mit einer um 44 % (iRR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; $p < 0,0019$) bzw. 55 % (iRR [95 %-KI]: 0,45 [0,31; 0,66]; $p < 0,0001$) erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Fibrose-Response im Vergleich zum Kontrollarm. Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Konsens, in der beide Pathologen einen Konsens bezüglich ihrer Einschätzung erzielten, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit der Fibrose-Response war unter Resmetirom um 60 % gegenüber dem Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,40 [0,27; 0,59]; $p < 0,0001$).

Auch unter Ausschluss von Patienten, die keine Leberbiopsie zu Woche 52 hatten, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom. Die Wahrscheinlichkeit einer Fibrose-Response war in dieser Analyse um 50 % im Vergleich zum Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,50 [0,38; 0,64]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-36). In der Auswertung, in der alle fehlenden Werte als Non-Responder ausgewertet wurden, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,51 [0,40; 0,67]; $p < 0,0001$), was einer Wahrscheinlichkeitserhöhung einer Fibrose-Response im Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm von 49 % entsprach (Tabelle 4-30).

Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom

Für Patienten im 100 mg Resmetirom Behandlungsarm lag die Wahrscheinlichkeit 44 % höher als im Kontrollarm, eine Fibrose-Response zu erzielen (iRR [95%-KI]: 0,56 [0,43; 0,73] $p < 0,0001$). Auch in der Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung bei einer NAS-Komponente (Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. Kontrollarm: iRR [95%-KI]: 0,52 [0,39; 0,69]; $p < 0,0001$) sowie für die Auswertung 1-Stadium Fibrose-Response ohne Verschlechterung in Aktivität zeigte sich dieser Vorteil (iRR [95%-KI]: 0,55 [0,42; 0,73]; $p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit einer Fibrose-Response ohne Verschlechterung in einer NAS-Komponente bzw. ohne Verschlechterung in Aktivität war demnach im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom um 48 % bzw. 45 % höher als im Kontrollarm.

Dieses Ergebnis konnte in den Sensitivitätsanalysen (Tabelle 4-35) bekräftigt werden. In der Sensitivitätsanalyse getrennt nach Pathologe lag sowohl nach Einschätzung von Pathologe A als auch von Pathologe B ein statistisch signifikanter Vorteil für Resmetirom vor mit einer um 39 % (iRR [95 %-KI]: 0,61 [0,42; 0,88]; $p < 0,0082$) bzw. 48 % (iRR [95 %-KI]: 0,52 [0,35; 0,76]; $p < 0,0009$) erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Fibrose-Response im Vergleich zum Kontrollarm. Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Konsens, in der beide Pathologen einen Konsens bezüglich ihrer Einschätzung erzielten, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit der Fibrose-Response war unter Resmetirom um 51 % gegenüber dem Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,49 [0,33; 0,73]; $p < 0,0004$).

Auch unter Ausschluss von Patienten, die keine Leberbiopsie zu Woche 52 hatten, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom. Die Wahrscheinlichkeit einer Fibrose-Response war in dieser Analyse um 48 % im Vergleich zum Kontrollarm erhöht (iRR [95 %-KI]: 0,52 [0,40; 0,67]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-36). In der Auswertung, in der alle fehlenden Werte als Non-Responder ausgewertet wurden, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Resmetirom (iRR [95 %-KI]: 0,56 [0,43; 0,73]; $p < 0,0001$), was einer Wahrscheinlichkeitserhöhung einer Fibrose-Response im Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm von 44 % entsprach (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-150: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts 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
Morbidität	
NASH-Resolution-Response	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,31 [0,23; 0,42]; < 0,0001
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,32 [0,24; 0,44]; < 0,0001
Fibrose-Response	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,51 [0,39; 0,66]; < 0,0001
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 0,56 [0,43; 0,73]; < 0,0001
Abgeleiteter Zusatznutzen	Beträchtlicher Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

Fazit Morbidität

Nach 52 Wochen lag demnach ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom vor, und Patienten erzielten bereits in diesem relativ kurzen Zeitraum bedeutende Verbesserungen der Steatohepatitis und Fibrose.

Während die ko-primären Endpunkte NASH-Resolution Response und Fibrose-Response auf der Auswertung von Biopsieproben basieren, wurden ergänzend auch nicht invasive Methoden (NIT) angewendet, um den Grad der Lebersteifigkeit und den Leberfettgehalt zu ermitteln. Diese zeigten durchwegs mindestens numerische, aber häufig auch statistisch signifikante Verbesserungen in den Behandlungsarmen mit Resmetirom im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41).

MASH ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für hepatische und extrahepatische Komplikationen wie Leberzirrhose, hepatische Dekompensation, HCC, kardiovaskuläre Erkrankungen und chronische Nierenerkrankungen (6-8). Bei fortschreitender Fibrose kann MASH zu Zirrhose oder einem HCC führen und letztendlich eine Lebertransplantation erfordern (9-12). Die MASH entwickelt sich zunehmend zur Hauptursache für Leberzirrhose, HCC und Lebertransplantation weltweit (4, 8, 10, 13).

Das Ausmaß der Leberfibrose ist der entscheidende prognostische Faktor für den Krankheitsverlauf (8-10, 14). Auch die Gesamtmortalität und die leberbedingte Mortalität steigen mit dem Fortschreiten des Fibrorestadiums an (14, 15). Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3) oder Zirrhose (F4) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für leberbezogene Morbidität und Letalität.

Mehrere Meta-Analysen haben gezeigt, dass das Risiko für Gesamtmortalität und leberbezogene Mortalität mit jedem Fibrorestadium ansteigt (14-16). 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) (14). Die Wahrscheinlichkeit für HCC und Lebertransplantation steigt mit zunehmendem Fibrorestadium signifikant an (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnitt zur Patientenrelevanz des *Endpunkts* Fibrose-Response) (17, 18).

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. Nur durch eine Verbesserung der MASH und Fibrose können sich auch langfristige, schwerwiegende Komplikationen wie Leberzirrhose, HCC und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation verhindern lassen, während gleichzeitig auch assoziierte Risiken, wie beispielsweise kardiovaskuläre Komplikationen, gesenkt werden können.

Während der 54-monatige Biopsie-abhängige Ergebnisteil der MAESTRO-NASH-Studie noch läuft, liegen bereits eine Reihe von langfristigen nicht-invasiven VCTE- und Biomarker-Daten aus mehreren offenen Verlängerungsarmen der MAESTRO-NAFLD-1-Studie vor.

Die MAESTRO-NAFLD-OLE Studie war eine 52-wöchige Verlängerung der MAESTRO-NAFLD-1-Studie bei Patienten mit MASLD und hohem metabolischem Risiko. An dieser Verlängerung nahmen 515 Patienten teil, die im Mittel 57 (SD 11) Jahre alt, zu 52 % weiblich, und zu 29 % hispanisch waren, und einen Body-Mass-Index (BMI) von 35 (SD 6) hatten. Ein Anteil von 56 % litt an T2D, 79 % litten an Bluthochdruck und 77 % an Dyslipidämie. Der VCTE lag im Mittel bei 7,4 (4,7) kPa. Die Behandlung mit Resmetirom im zweiten Jahr führte zu anhaltenden Effekten auf Biomarker, darunter

- Lipide (Mittelwert [SE]) % Veränderung in LDL -15 % [2 %], ApoB -19 % [1 %], TG -23 % [2 %];
- Leberenzyme (mittlere [SE] prozentuale Veränderung), ALT -25 % [3 %], AST -9 % [4 %], GGT -27 % [3 %] (Ausgangswert ALT ≥ 30 IU/l);
- MRI-PDFF (mediane prozentuale Reduktion) -63 %; und
- VCTE (mediane prozentuale Reduktion) -18 % (bei Probanden mit einem Ausgangswert von VCTE $\geq 7,2$ kPa).

Darüber hinaus wurden Verbesserungen bei Markern für Leberschäden und Fibrose wie Adiponektin beobachtet. Patienten die in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 ein Placebo erhalten hatten und in MAESTRO-NAFLD-OLE erstmalig mit Resmetirom behandelt wurden, zeigten im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in MAESTRO-NAFLD-1 eine Verbesserung der Biomarker (19).

Langzeitdaten wurden auch aus einem offenen Verlängerungsarm einer Kohorte von Patienten mit gut kompensierter Zirrhose gesammelt, die mit 80 mg Resmetirom behandelt wurden. Von der ursprünglichen Kohorte von 180 Patienten nahmen 122 Patienten an der offenen Verlängerungsstudie teil. Zu Beginn der Studie wiesen diese Patienten Anzeichen einer kompensierten Zirrhose auf, darunter einen medianen VCTE-Wert > 20 , einen MRE-Wert $> 5,2$ sowie einen Fib-4-Wert $> 2,3$ und eine Thrombozytenzahl unter $140.000 \times 10^9/l$. 113 Patienten schlossen das zweite Behandlungsjahr ab, wobei > 50 % der Probanden eine anhaltende Reduktion des LSM um ≥ 25 % erreichten. Die Behandlung mit Resmetirom reduzierte auch den klinisch signifikanten Risikowert für portale Hypertonie gemäß den Baveno-Kriterien und führte zu Verbesserungen bei mehreren Biomarkern und bildgebungsbasierten Messungen. Erhöhte VCTE-Werte und portale Hypertonie sind beides Vorhersagefaktoren für das Fortschreiten zur Dekompensation. Die beobachteten Reduktionen der VCTE sind besonders bemerkenswert angesichts der Tatsache, dass die FDA eine Absichtserklärung akzeptiert hat, VCTE als alternative Messgröße für die Ergebnisse bei MASH zu berücksichtigen (20).

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-LDQOL und SF-36

Der Fragebogen SF-LDQOL wurde in der Studie MAESTRO-NASH zur Erfassung der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Neben dem Total Score werden 36 leberspezifische Fragen in 9 Subdomänen erhoben sowie 36 nicht leberspezifische Fragen (entsprechend dem SF-36).

Im relativ kurzen Zeitraum von 52 Wochen konnten lediglich in drei Subdomänen des SF-LDQOL signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit Resmetirom und dem Kontrollarm in den Responderanalysen unter Verwendung von ≥ 15 % der Skalenspannweite beobachtet werden. In der MMRM-Analyse unter Verwendung der Mittelwertdifferenz und Hedges' g konnte jedoch in keiner Domäne ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied festgestellt werden.

Statistisch signifikante Unterschiede gab es in den Domänen „Symptome einer Lebererkrankung“ und „Auswirkungen einer Lebererkrankung“ im Vergleich zum Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm. Hier zeigte sich auf Basis der Responderanalyse ein Vorteil für Patienten des Kontrollarms: Für die Domäne „Symptome der Lebererkrankung“ lag das iRR bei 2,39 (95 %-KI: [1,00; 5,69]; $p = 0,0399$) und für die Domäne „Auswirkungen der Lebererkrankungen“ bei 2,87 (95 %-KI: [1,12; 7,32]; $p = 0,0195$). Diese Effekte waren für beide Domänen in der Auswertung als MMRM-Analyse zu Woche 52 nicht nachweisbar, und die jeweils zugehörigen Hedges' g-Werte deuteten auf keine klinisch relevanten Behandlungsunterschiede hin.

In der Domäne „Hoffnungslosigkeit“ lag das iRR bei 0,60 (95 %-KI: [0,40; 0,91]; $p = 0,0151$) im Vergleich von Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom gegen Kontrollarm. Somit zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Resmetirom. Auch dieser Effekt spiegelte sich nicht in der MMRM-Analyse zu Woche 52 wider, die mit dem entsprechenden Hedges' g-Wert nicht statistisch signifikant und nicht klinisch relevant war (Tabelle 4-151).

NAFLD/NASH-CLDQ

Der Fragebogen NAFLD/NASH-CLDQ diente der Erfassung der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Leberkrankungen in der Studie MAESTRO-NASH. Dieser Fragebogen umfasst 29 Items, die in 6 Domänen und einem Total Score zusammengefasst werden.

Es lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede im Total Score und den einzelnen Domänen des NAFLD/NASH-CLDQ vor. Sowohl in der Responderanalyse mit $\geq 15\%$ der Skalenspannweite als auch in der Auswertung kontinuierlicher Daten als MMRM-Analyse zu Woche 52 mittels Mittelwertdifferenz und zugehörigem Hedges' g gab es keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vor- oder Nachteile in den Behandlungsarmen mit Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-151). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels NAFLD/NASH-CLDQ blieb in allen Studienarmen im bisherigen Studienverlauf von 52 Wochen weitestgehend konstant (Tabelle 4-61, Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-36).

Tabelle 4-151: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts 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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-LDQOL	
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	iRR: 2,39 [1,00; 5,69]; 0,0399 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]

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Auswirkungen einer Lebererkrankung (Verbesserung um ≥ 15 % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	iRR: 2,87 [1,12; 7,32]; 0,0195 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]
Hoffnungslosigkeit (Verbesserung um ≥ 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	iRR: 0,60 [0,40; 0,91]; 0,0151 LS Mean Difference: 1,26 [-2,76; 5,27]; 0,5389 Hedges' g: 0,070 [-0,16; 0,30]
SF-36	
MCS (Verbesserung um ≥ 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 ≥ 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]

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt
	Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
NAFLD/NASH-CLDQ	
Total Score (Verbesserung um ≥ 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 ≥ 15 % bzw. Veränderung von Baseline zu Woche 52)	
Keine signifikanten Ergebnisse	
Abgeleiteter Zusatznutzen	Zusatznutzen nicht belegt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zusammenfassend blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels SF-LDQOL, SF-36 und NAFLD/NASH-CLDQ, über den bisherigen Studienverlauf von 52 Wochen sowohl in den Behandlungsarmen mit Resmetirom + optimierter Standardtherapie als auch im Kontrollarm weitestgehend konstant (Tabelle 4-46, Tabelle 4-48, Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-15). In drei von neun leberbezogenen Domänen lagen statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zu Ungunsten von Resmetirom in der binären Analyse vor.

Die Symptome einer MASH-Erkrankung sind bis zum schwer reversiblen, zirrhotischen Stadium meist nur unspezifisch (9, 11). Patienten mit MASH berichten beispielsweise von schlechter Schlafqualität, Schlafapnoe, Angst/Depression, kognitiven Problemen (Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen), Blähungen, Juckreiz und Gelbsucht. Die Patienten berichteten, dass MASH und die damit verbundenen Symptome viele Aspekte ihres Lebens beeinträchtigen (21). Der unspezifische Charakter der Symptome und der Einschränkungen erschwert jedoch bei manchen Patienten die eindeutige Zuordnung zur Erkrankung (21). Beim Erreichen des zirrhotischen MASH-Stadiums verschlechtert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität weiter (22).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 52 Wochen Studienlaufzeit konnte demnach in der Label-Population keine Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt werden. 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 (23).

In dieser Population konnte gezeigt werden, dass diese Patienten statistisch signifikante Verbesserungen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielten. 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.

Zusammenfassend zeigen sich in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wenige signifikante Unterschiede. Die Lebensqualität der Patienten blieb in den Behandlungsarmen weitestgehend konstant. Über alle Fragebögen hinweg zeigte sich in zwei Subdomänen ein statistisch signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm und in einer Subdomäne ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom gegenüber dem Kontrollarm. In allen drei Subdomänen war der Effekt in der MMRM-Analyse jedoch nicht klinisch relevant. Daher ist für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität der **Zusatznutzen** in der Gesamtschau **nicht belegt**.

Sicherheit

Die Sicherheit wurde in der Studie MAESTRO-NASH als unerwünschte Nebenwirkungen inkl. des Schweregrads und des SOC/PT nach MedDRA erfasst. Es zeigten sich weder bei den Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden UE, der nicht-schweren ($\leq$ Grad 2), schweren ($\geq$ Grad 3) UE, der UE, die zum Therapieabbruch führten, noch der UE, die zum Tode führten, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch differenziert nach SOC und PT gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den SUE und schweren UE. Bei den prädefinierten UE von besonderem Interesse (3-PT MACE, weitere MACE und DILI) gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-73, Tabelle 4-152). DILIs traten in keinem Behandlungsarm auf (Tabelle 4-93).

Lediglich bei UE jeglichen Schweregrads, differenziert nach SOC und PT, konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden. Bis Woche 52 wurden die meisten Ereignisse für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (61,7 % im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vs. 59,6 % im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom vs. 56,8 % im Kontrollarm), „Infektionen“ (58,7 % vs. 52,3 % vs. 56,4 %) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (41,9 % vs. 43,0 % vs. 41,6 %) berichtet.

Für die meisten aufgetretenen UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Statistisch signifikante Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben.

Für den Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom lagen zu Woche 52 für den PT Abdominale Beschwerden der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit einem RR von 0,14 (95 %-KI: [0,02; 1,06]; $p = 0,0242$) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Resmetirom vor. Ebenfalls zeigte sich für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Resmetirom (RR [95 %-KI] = 0,34 [0,13; 0,86]; $p = 0,0148$).

Statistisch signifikante Nachteile zu Ungunsten von Resmetirom lagen hingegen Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom im SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die zugehörigen PT Diarrhoe (RR [95 %-KI] = 1,56 [1,08; 2,24]; $p = 0,0184$), PT Übelkeit (RR [95 %-KI] = 2,00 [1,35; 2,95]; $p = 0,0004$) und PT Erbrechen (RR [95 %-KI] = 2,13 [1,15; 3,96]; $p = 0,0142$) im Behandlungsarm mit 80 mg Resmetirom vor. Weitere statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten von Resmetirom zeigten sich im PT Pruritus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR [95 %-KI] = 1,74 [1,00; 3,02]; $p = 0,0490$).

Für den Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom lagen zu Woche 52 für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen mit dem PT Schmerzen in einer Extremität statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Resmetirom vor (RR [95 %-KI] = 0,33 [0,12; 0,95]; $p = 0,0278$). Auch die SOC Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort (RR [95 %-KI] = 0,68 [0,47; 0,99]; $p = 0,0405$) und der PT Kontusion der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (RR [95 %-KI] = NE [NE; NE]; $p = 0,0240$; RD [95 %-KI] = -3,30 [-5,31; 1,29]; $p = 0,0240$) zeigten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Resmetirom gegenüber der Kontrolle.

Auch im Behandlungsarm mit 100 mg Resmetirom zeigten sich zu Woche 52 Nachteile im Vergleich zum Kontrollarm in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Die betroffenen PT waren entsprechend der PT Diarrhoe (RR [95 %-KI] = 2,09 [1,49; 2,93]; $p < 0,0001$) und der PT Ausschlag (RR [95 %-KI] = 2,68 [1,30; 5,51]; 0,0056).

Tabelle 4-152: 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
Sicherheit	
Schwerwiegende UE	
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
Schwere UE (≥ Grad 3)	
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
UE, die zum Therapieabbruch führten	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,04 [0,52; 2,05]; 0,9175
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,75 [0,95; 3,13]; 0,0738
UE, die zum Tod führten	
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
UE nach SOC und PT	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
PT: Diarrhoe	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 1,56 [1,08; 2,24]; 0,0184
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,09 [1,49; 2,93]; < 0,0001
PT: Übelkeit	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,00 [1,35; 2,95]; 0,0004
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
PT: Erbrechen	
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 2,13 [1,15; 3,96]; 0,0142
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]; 0,0242
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]; 0,0278
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]; 0,0490
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]; 0,0056
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]; 0,0240 RD [95 %-KI] = -3,30 [-5,31; 1,29]; 0,0240

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt	
	Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
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]; 0,0405	
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	RR: 0,34 [0,13; 0,86]; 0,0148	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Keine signifikanten Ergebnisse	
SUE nach SOC und PT		
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	
Schwere UE (≥ Grad 3) nach SOC und PT		
80 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	Kein schweres UE hat die Schwelle von ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm überschritten	
100 mg Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie		
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		

Studie MAESTRO-NASH	Behandlungseffekt Resmetirom + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Abgeleiteter Zusatznutzen	Zusatznutzen nicht belegt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

Fazit Sicherheit

Am häufigsten wurden UE der 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 (1).

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. Es traten keinerlei als DILI eingestufte Ereignisse in der Label-Population auf, was für die Verträglichkeit von Resmetirom spricht. Resmetirom wird im Allgemeinen gut vertragen. Auf Basis der vorgelegten Daten lässt sich hier zwar **ein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Resmetirom **nicht belegen**, aber auch **kein Nachteil** nachweisen.

Gesamtschau

Die von MASH betroffenen Patienten zeigen im frühen Fibrorestadium der Erkrankung häufig nur unspezifische Symptome wie diffuse Abdominalschmerzen oder Müdigkeit (9, 11). Bei fortschreitender Erkrankung und bei bereits fortgeschrittenen Fibrorestadien (F2 oder F3) liegt häufig eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität vor (21). 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, HCC oder eine notwendige Lebertransplantation erhöht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnitt zur Patientenrelevanz des *Endpunkts* Fibrose-Response) (9-12). Dies wird auch anhand eines weltweiten Anstiegs an MASH-bedingter Leberzirrhose, HCC und daraus resultierenden Lebertransplantationen ersichtlich (4, 8, 10, 13), wodurch der hohe therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Therapien, die die ursächliche Erkrankung MASH adressieren, verdeutlicht wird.

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 (24) 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.

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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Resmetirom (Rezdiffra®) ist zugelassen in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) besteht	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Madrigal Pharmaceuticals EU Limited. EPAR-Produktinformation Rezdiffra®. 0000.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-036 vom 25.05.2025. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-144 vom 26.07.2023. 2023.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Journal of hepatology. 2024;81(3):492-542. Epub 2024/06/09.
5. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen zur Studie MAESTRO-NASH (MGL-3196-11). 2025.
6. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. BMC medicine. 2019;17(1):95. Epub 2019/05/21.
7. Niederseer D, Wernly B, Aigner E, Stickel F, Datz C. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. Journal of clinical medicine. 2021;10(3). Epub 2021/02/04.
8. Luthra R, Sheth A. Understanding MASH: An Examination of Progression and Clinical Outcomes by Disease Severity in the TARGET-NASH Database. Advances in therapy. 2025;42(2):1165-95. Epub 2025/01/01.
9. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. Jama. 2020;323(12):1175-83.
10. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)–April 2022–AWMF-Registernummer: 021–025. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2022;60(09):1346-421.
11. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Cell. 2021;184(10):2537-64. Epub 2021/05/15.
12. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. Molecular metabolism. 2021;50:101122. Epub 2020/11/22.
13. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2021;19(3):580-9.e5. Epub 2020/06/13.
14. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology (Baltimore, Md). 2017;65(5):1557-65. Epub 2017/01/29.

15. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, Hao Tan DJ, Syn N, Muthiah MD, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2023;21(4):931-9.e5. Epub 2022/05/06.
16. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.e12. Epub 2020/02/07.
17. Roden M, Barritt AS, Kim Y, O'Donnell J, Munoz B, Yu F, et al. Relationship between liver biopsy fibrosis stage and clinical outcomes among persons with MASLD/MASH in a real-world setting. *DDG* 2025; Berlin, Germany. 2025.
18. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(4):748-55.e3.
19. Alkhouri N, Taub R, Lu X, Dauphin M, Lucas J, Moussa SE. Durability of Resmetirom Response in MASLD Patients After Two Years of Treatment in MAESTRO-NAFLD-OLE. *AASLD The Liver Meeting*. 2025.
20. Anania FA, Hager R, Higgins K, Makar GA, Siegel J, Tran TT. Non-Invasive Tests: Establishing efficacy for metabolic dysfunction associated steatohepatitis beyond the biopsy-current perspectives from the division of hepatology and nutrition, US Food and Drug Administration. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2025.
21. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2022;4(9):100525. Epub 2022/08/31.
22. McSweeney L, Breckons M, Fattakhova G, Oluboyede Y, Vale L, Ternent L, et al. Health-related quality of life and patient-reported outcome measures in NASH-related cirrhosis. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2020;2(3):100099. Epub 2020/05/22.
23. Younossi ZM, Stepanova M, Racila A, Henry L, Labriola D, Taub R, et al. Health-related quality of life (HRQL) assessments in a 52-week, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study of resmetirom (MGL-3196) in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2025;81(4):1318-27. Epub 2024/09/09.
24. Schattenberg JM, Balp MM, Reinhart B, Porwal S, Tietz A, Pedrosa MC, et al. Identification of Fast Progressors Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Using Machine Learning. *Gastro Hep Adv*. 2024;3(1):101-8.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009; in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2; in Kraft getreten am 29. Mai 2025. 2025.
26. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

27. Lefebvre C ME, Glanville J,. Group obotCIRM. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. Aufgerufen am: 25.07.2025. Verfügbar unter: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_4_11_1_the_cochrane_highly_sensitive_search_strategies_for.htm..
28. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ (Clinical research ed). 2010;340:c332. Epub 2010/03/25.
29. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Week 52 Interim Clinical Study Report - A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis to Resolve NASH and Reduce Progression to Cirrhosis and/or Hepatic Decompensation (MGL-3196-11). 2023.
30. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - A PHASE 2, MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MGL-3196 IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (MGL-3196-05). 2021.
31. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - A 52-WEEK, PHASE 3 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND BIOMARKERS OF RESMETIROM (MGL-3196) IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) (MGL-3196-14). 2023.
32. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol, Version 6.0, Amendment 5 - A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 (resmetirom) in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis to Resolve NASH and Reduce Progression to Cirrhosis and/or Hepatic Decompensation (MGL-3196-11). 2023.
33. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). 2024.
34. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2005;41(6):1313-21. Epub 2005/05/26.
35. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, Robaey G, Francque S. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. Frontiers in medicine. 2021;8:615978. Epub 2021/05/04.
36. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan, Version 3.0 - A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 (resmetirom) in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) to Resolve NASH and Reduce Progression to Cirrhosis and/or Hepatic Decompensation (MGL-3196-11). 2022.
37. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol, Amendment 6 - A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (MGL-3196-05). 2017.
38. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan - A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (MGL-3196-05). 2019.

39. Hjelkrem M, Stauch C, Shaw J, Harrison SA. Validation of the non-alcoholic fatty liver disease activity score. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(2):214-8. Epub 2011/05/19.
40. Tamaki N, Munaganuru N, Jung J, Yonan AQ, Bettencourt R, Ajmera V, et al. Clinical Utility of Change in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score and Change in Fibrosis in NAFLD. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2021;19(12):2673-4.e3. Epub 2020/11/07.
41. Bernsmeier C, Heim M. Nicht-alkoholische Fettleber und Steatohepatitis. *Swiss Medical Forum*. 2011;11(04):53-7.
42. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375-82. Epub 2020/10/11.
43. Loomba R, Adams LA. The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2019;70(6):1885-8. Epub 2019/09/15.
44. Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Growing Burden, Adverse Outcomes and Associations. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2020;8(1):76-86. Epub 2020/04/11.
45. Somnay K, Wadgaonkar P, Sridhar N, Roshni P, Rao N, Wadgaonkar R. Liver Fibrosis Leading to Cirrhosis: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. *Biomedicines*. 2024;12(10):2229.
46. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10. Epub 2015/05/04.
47. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;61(5):1547-54. Epub 2014/08/16.
48. Cholanteril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(10):2915-22. Epub 2017/07/27.
49. Madrigal Pharmaceuticals EU Limited. Prognostic value of liver histology in steatotic liver disease. 2025.
50. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(3):797-805. Epub 2007/02/28.
51. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Journal of hepatology*. 2018;69(4):896-904. Epub 2018/06/11.
52. Younossi ZM, Stepanova M, Anstee QM, Lawitz EJ, Wai-Sun Wong V, Romero-Gomez M, et al. Reduced Patient-Reported Outcome Scores Associate With Level of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(12):2552-60.e10.
53. Adams LA. End-points for drug treatment in NASH. *Hepatology International*. 2019;13(3):253-8.
54. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2018.

55. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure [Stand: 17.12.2024]. 2024. Aufgerufen am: 08.07.2025. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.
56. Orr JG, Homer T, Ternent L, Newton J, McNeil CJ, Hudson M, et al. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. *Journal of hepatology*. 2014;61(5):1158-65. Epub 2014/07/11.
57. Samala N, Desai A, Vilar-Gomez E, Smith ER, Gawrieh S, Kettler CD, et al. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(13):2980-8.e4.
58. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;68(2):763-72. Epub 2018/01/23.
59. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol, Version 8, Amendment 6 - A 52-Week, Phase 3 Study to Evaluate Safety and Biomarkers of Resmetirom (MGL-3196) in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (MAESTRO-NAFLD-1) (MGL-3196-14). 2022.
60. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *Journal of hepatology*. 2022;76(6):1362-78.
61. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2021;75(4):770-85.
62. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017;66(5):1486-501.
63. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2023;77(5):1797-835. Epub 2023/02/03.
64. Tamaki N, Imajo K, Sharpton S, Jung J, Kawamura N, Yoneda M, et al. Magnetic resonance elastography plus Fibrosis-4 versus FibroScan-aspartate aminotransferase in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2022;75(3):661-72. Epub 2021/09/09.
65. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.e2. Epub 2016/12/03.
66. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(4):630-7.e8. Epub 2018/06/17.
67. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-37.e7. Epub 2015/12/19.

68. Yin M, Glaser KJ, Talwalkar JA, Chen J, Manduca A, Ehman RL. Hepatic MR Elastography: Clinical Performance in a Series of 1377 Consecutive Examinations. *Radiology*. 2016;278(1):114-24. Epub 2015/07/15.
69. Ferraioli G, Wong VW-S, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2018;44(12):2419-40.
70. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, et al. Diagnosis of Fibrosis and Cirrhosis Using Liver Stiffness Measurement in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(2):454-62.
71. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (Vibration-Controlled Transient Elastography): Where Does It Stand in the United States Practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(1):27-36.
72. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-30.
73. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of hepatology*. 2011;54(4):650-9.
74. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003;29(12):1705-13.
75. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World journal of gastroenterology*. 2016;22(32):7236-51. Epub 2016/09/14.
76. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825-35. Epub 2010/09/28.
77. Sasso M, Audière S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouillères O, et al. Liver Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter (CAP) Measured with the XL Probe of the FibroScan: A Pilot Study Assessing Diagnostic Accuracy. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(1):92-103.
78. Kanwal F, Spiegel BM, Hays RD, Durazo F, Han SB, Saab S, et al. Prospective validation of the short form liver disease quality of life instrument. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(9):1088-101. Epub 2008/08/02.
79. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25(24):3130-9. Epub 2000/12/22.
80. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-83. Epub 1992/06/11.
81. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010. Aufgerufen am. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dasabuvir Vom 16. Juli 2015. 2015.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid Vom 2. Mai 2019. 2019.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles Syndrom) Vom 19. Mai 2022. 2022.
85. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi I, Racila A. Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(10):2093-100.e3. Epub 2019/01/15.
86. Yamamura S, Nakano D, Hashida R, Tsutsumi T, Kawaguchi T, Okada M, et al. Patient-reported outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review of Chronic Liver Disease Questionnaire-non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2021;36(3):629-36. Epub 2020/07/07.
87. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65. Epub 1993/10/05.
88. Prasad M, Wahlqvist P, Shikhar R, Shih YC. A review of self-report instruments measuring health-related work productivity: a patient-reported outcomes perspective. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(4):225-44. Epub 2004/02/21.
89. Zhang W, Bansback N, Boonen A, Young A, Singh A, Anis AH. Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire - general health version in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):R177. Epub 2010/09/24.
90. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
91. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan, Version 1.0 - A 52-Week, Phase 3 Study to Evaluate Safety and Biomarkers of Resmetirom (MGL-3196) in Patients with Non alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (MAESTRO NAFLD-1) (MGL-3196-14). 2022.
92. ClinicalTrials.gov. NCT03900429 - A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With NASH and Fibrosis (MAESTRO-NASH). 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03900429>.
93. EU Clinical Trials Register. 2018-004012-22 - A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 (resmetirom) in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis to Resolve NASH and Reduce Progression to Cirrhosis and/or Hepatic Decompensation. 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004012-22/DE#A>.

94. WHO ICTPR. NCT03900429 - A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With NASH and Fibrosis MAESTRO-NASH. 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03900429>.
95. WHO ICTPR. CTIS2024-510626-89-00 - A clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of MGL-3196 (resmetirom) in patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and reduce progression of liver damage and resolve NASH. 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510626-89-00>.
96. CTIS. 2024-510626-89-00 - A clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of MGL-3196 (resmetirom) in patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and reduce progression of liver damage and resolve NASH. 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510626-89-00?lang=en>.
97. ClinicalTrials.gov. NCT02912260 - Phase 2 Study of MGL-3196 in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02912260>.
98. WHO ICTPR. NCT02912260 - Phase 2 Study of MGL-3196 in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912260>.
99. ClinicalTrials.gov. NCT04197479 - A Phase 3 Study to Evaluate Safety and Biomarkers of Resmetirom (MGL-3196) in Non Alcoholic Fatty Liver Disease Patients (MAESTRO-NAFLD1). 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04197479>.
100. WHO ICTPR. NCT04197479 - A Phase 3 Study to Evaluate Safety and Biomarkers of Resmetirom (MGL-3196) in Non Alcoholic Fatty Liver Disease Patients MAESTRO-NAFLD1. 2025. Aufgerufen am: 08.08.2025. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04197479>.
101. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497-509.
102. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019;394(10213):2012-24.
103. Younossi ZM, Stepanova M, Taub RA, Barbone JM, Harrison SA. Hepatic Fat Reduction Due to Resmetirom in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Improvement of Quality of Life. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2022;20(6):1354-61.e7. Epub 2021/07/31.
104. Harrison SA, Taub R, Neff GW, Lucas KJ, Labriola D, Moussa SE, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature medicine*. 2023;29(11):2919-28. Epub 2023/10/17.
105. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen zur Studie MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14). 2025.
106. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen zur Studie MGL-3196-05. 2025.
107. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Synopsis: MGL-3196-11. 2023.
108. Madrigal Pharmaceuticals Inc. MAESTRO-NASH: Effects of Resmetirom on MASH in Patients with Weight Loss and/or Diabetes - Data on File. 2025.

109. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis - Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497-509.
110. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Journal of hepatology*. 2016;65(2):369-76.
111. Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The Effect of Metformin and Standard Therapy versus Standard Therapy alone in Nondiabetic Patients with Insulin Resistance and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Pilot Trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2(3):157-63.
112. Shao SC, Kuo LT, Chien RN, Hung MJ, Lai EC. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver diseases: an umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2).
113. Michel M, Geier A, Zeuzem S, Ohe Mvd, Demir M, Heyne R, et al. Prevalence and Risk Factors of Fibrosis in a Real-World Cohort: Data from the German SLD-Registry. 2025.
114. Value Demonstration Practice, Oxford PharmaGenesis. Targeted literature review of management of MASH comorbidities in Germany - Data on File. 2025.
115. Kim Y, Daumont MJ, Intorcchia M, Wallinger H, Tebbs K, Storm R, et al. Real-World clinical characteristics and treatment patterns of patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis in Germany. *Paris MASH2025*.
116. Michel M, Doll M, Albert N, Morgenstern M, Behr A, Maxeiner S, et al. Obesity and harmful alcohol consumption are predictors for advanced liver disease in the disease management program for type 2 diabetes. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(1):11-21.
117. Labenz C, Kostev K, Alqahtani SA, Galle PR, Schattenberg JM. Impact of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Metabolic Comorbidities in Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022;130(3):172-7.
118. Mayen AL, Sabra M, Aglago EK, Perlemuter G, Voican C, Ramos I, et al. Hepatic steatosis, metabolic dysfunction and risk of mortality: findings from a multinational prospective cohort study. *BMC medicine*. 2024;22(1):221.
119. Kostka F, Ittermann T, Gross S, Laqua FC, Bulow R, Volzke H, et al. Cardiac remodelling in non-alcoholic fatty liver disease in the general population. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2024;44(4):1032-41.
120. Cai X, Thorand B, Hohenester S, Koenig W, Rathmann W, Peters A, et al. Association between the fatty liver index and chronic kidney disease: the population-based KORA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(5):1240-8.
121. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Synopsis: MGL-3196-05. 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2025	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	_a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Resmetirom.mp.	79
2	Rezdiffra.mp.	3
3	(MGL 3196 or MGL-3196 or MGL3196).mp.	35
4	(VIA 3196 or VIA-3196 or VIA3196).mp.	3
5	(ab287153 or ab 287153 or ab-287153).mp.	0
6	(B3010 or B 3010 or B-3010).mp.	0
7	"2-(3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro(1,2,4)triazine-6-carbonitrile".mp.	0
8	920509-32-6.mp.	3
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	92
10	remove duplicates from 9	23
a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.		

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte klinischen Studien nach Cochrane ^a Filter für randomisierte kontrollierte klinische Studien nach Wong ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Resmetirom.mp.	243
2	Rezdiffra.mp.	19
3	(MGL 3196 or MGL-3196 or MGL3196).mp.	31
4	(VIA 3196 or VIA-3196 or VIA3196).mp.	1
5	(ab287153 or ab 287153 or ab-287153).mp.	0
6	(B3010 or B 3010 or B-3010).mp.	1
7	"2-(3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro(1,2,4)triazine-6-carbonitrile".mp.	1
8	920509-32-6.mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	256
10	exp randomized controlled trial/	644.552
11	controlled clinical trial.pt.	95.726
12	randomi#ed.ab.	834.962
13	placebo.ab.	260.393
14	clinical trials as topic.sh.	205.407
15	randomly.ab.	464.284
16	trial.ti.	341.209
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	1.751.185
18	exp animals/ not humans.sh.	5.355.785
19	17 not 18	1.617.598
20	randomized controlled trial.pt.	642.570
21	randomi#ed.mp.	1.197.553
22	placebo*.mp.	283.482
23	20 or 21 or 22	1.277.808
24	9 and 19	46
25	9 and 23	44
26	24 or 25	50
27	limit 26 to (english or german)	49
28	remove duplicates from 27	48

a: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2025	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte klinische Studien nach Wong ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp resmetirom/	565
2	Resmetirom.mp.	623
3	Rezdiffra.mp.	35
4	(MGL 3196 or MGL-3196 or MGL3196).mp.	145
5	(VIA 3196 or VIA-3196 or VIA3196).mp.	9
6	(ab287153 or ab 287153 or ab-287153).mp.	0
7	(B3010 or B 3010 or B-3010).mp.	1
8	"2-(3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro(1,2,4)triazine-6-carbonitrile".mp.	1
9	920509-32-6.rn.	517
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	632
11	random*.tw.	2.456.486
12	placebo*.mp.	634.862
13	double-blind*.tw.	323.078
14	11 or 12 or 13	2.762.397
15	10 and 14	183
16	15 not Medline.cr.	182
17	limit 16 to (english or german)	182
18	remove duplicates from 17	146
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	09.07.2025
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	REZDIFFRA OR RESMETIROM OR (MGL 3196) OR MGL-3196 OR MGL3196 OR (VIA 3196) OR VIA-3196 OR VIA3196 OR AB287153 OR (AB 287153) OR AB-287153 OR B3010 OR (B 3010) OR B-3010 OR 920509-32-6
Treffer	30

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.07.2025
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	REZDIFFRA OR RESMETIROM OR (MGL 3196) OR MGL-3196 OR MGL3196 OR (VIA 3196) OR VIA-3196 OR VIA3196 OR AB287153 OR (AB 287153) OR AB-287153 OR B3010 OR (B 3010) OR B-3010 OR 920509-32-6
Treffer	10

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	09.07.2025
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	REZDIFFRA OR RESMETIROM OR (MGL 3196) OR MGL-3196 OR MGL3196 OR (VIA 3196) OR VIA-3196 OR VIA3196 OR AB287153 OR (AB 287153) OR AB-287153 OR B3010 OR (B 3010) OR B-3010 OR 920509-32-6
Treffer	22

Studienregister	CTIS (Clinical Trials Information System) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	09.07.2025
Eingabeoberfläche	Contain any of these terms
Suchstrategie	REZDIFFRA, RESMETIROM, (MGL 3196), MGL-3196, MGL3196, (VIA 3196), VIA-3196, VIA3196, AB287153, (AB 287153), AB-287153, B3010, (B 3010), B-3010, 920509-32-6
Treffer	2

Studienregister	Clinical Data Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	09.07.2025
Eingabeoberfläche	Product Name bzw. Active Substance name/INN
Suchstrategie:	Resmetirom OR Rezdiffra OR MGL3196 OR VIA3196 OR ab287153 OR B3010 OR 920509-32-6 OR 2-(3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro(1,2,4)triazine-6-carbonitrile
Treffer	0

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml
Datum der Suche	09.07.2025
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie:	Resmetirom OR Rezdiffra OR MGL 3196 OR MGL-3196 OR MGL3196 OR VIA 3196 OR VIA-3196 OR VIA3196 OR ab287153 OR ab 287153 OR ab-287153 OR B3010 OR B 3010 OR B-3010 OR 920509-32-6 OR 2-(3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro(1,2,4)triazine-6-carbonitrile
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Guirguis, E., Dougherty, J., Thornby, K., Grace, Y., Mack, K.. 2024. Resmetirom: The First Food and Drug Administration-Approved Medication for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). The Annals of pharmacotherapy. 59(2), 162.	Publikationstyp
2	Harrison, S., Ratzliff, A., Vlad, A., Quentin M., Nouredin, M. et al. 2024. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 59(1), 51.	Publikationstyp
3	Alkhoury N. 2024. Effect of Resmetirom or Placebo in NASH Fibrosis Patients With <5% or >5% Weight Loss and/or on Baseline GLP-1 Therapy in the MAESTRO-NASH 52-Week Serial Liver Biopsy Study. 20(12 Suppl 11), 8.	Publikationstyp
4	Alkhoury N. 2024. Assessment of Resmetirom Efficacy (80 mg vs. 100 mg) Stratified by Baseline Body Mass Index and Weight in Patients From the MAESTRO-NASH Trial. 20, 12.	Publikationstyp
5	Bittla, P., Paidimarri, S.P., Ayuthu, S., Chauhan, Y.D., Saad, M.Z et al. 2024. Resmetirom: A Systematic Review of the Revolutionizing Approach to Non-alcoholic Steatohepatitis Treatment Focusing on Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness, and Impact on Quality of Life.". Cureus. 16(9), e69919.	Studientyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT03220165	Madrigal Pharmaceuticals I. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Radiolabeled Study to Determine the Mass Balance of [14C] MGL-3196. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03220165	Population
2	NCT02749578	Madrigal Pharmaceuticals I. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of MGL-3196 With Atorvastatin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02749578	Population
3	NCT02542969	Madrigal Pharmaceuticals I. 2022 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of MGL-3196 With Rosuvastatin and Simvastatin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02542969	Population
4	NCT01367873	Madrigal Pharmaceuticals I. 2023 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Ascending Single-Dose Study to Evaluate VIA-3196 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01367873	Population
5	NCT01519531	Madrigal Pharmaceuticals I. 2012 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate VIA-3196 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01519531	Population
6	NCT03413124	Madrigal Pharmaceuticals I. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of MGL-3196 Tablets Compared to Capsules. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03413124	Population
7	NCT04671056	Madrigal Pharmaceuticals I. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of MGL-3196 With Pioglitazone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04671056	Population
8	NCT04671069	Madrigal Pharmaceuticals I. 2020 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of MGL-3196 With Clopidogrel. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04671069	Population
9	NCT04951219	Madrigal Pharmaceuticals I. 2023 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate Safety and Biomarkers of Resmetirom (MGL-3196) in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), MAESTRO-NAFLD-Open-Label-Extension (MAESTRO-NAFLD-OLE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951219	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	NCT04643795	Madrigal Pharmaceuticals I. 2023 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Oral Doses of MGL-3196 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643795	Studientyp
11	NCT03038022	Madrigal Pharmaceuticals I. 2018 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Study of MGL-3196 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03038022	Population
12	NCT06397872	Madrigal Pharmaceuticals I. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Oral Doses (6 Days) of 100 mg Resmetirom in Subjects With Severe Renal Impairment and in Matched Healthy Control Subjects With Normal Renal Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06397872	Population
13	NCT05500222	Madrigal Pharmaceuticals I. 2025 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Effect of Resmetirom on Clinical Outcomes in Patients With Well-compensated NASH Cirrhosis (MAESTRO-NASH-OUTCOMES). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05500222	Population
14	NCT04759833	Takeda. 2024 Jun 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Prucalopride For Functional Constipation in Children and Teenagers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04759833	Population
15	NCT05819307	Insel Gruppe AG UHB. 2023 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Structural Imaging Assisted Retinal Fluorescence Lifetime Imager (STARFLI). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819307	Population
16	NCT02646098	Insel Gruppe AG UHB. 2024 Jul 8. ClinicalTrials.gov: CD34+ Selected ASCT for Aggressive Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02646098	Population
17	NCT01983956	Insel Gruppe AG UHB. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: A Structured Early Palliative Care Intervention for Patients With Advanced Cancer - a Randomized Controlled Trial With a Nested Qualitative Study (SENS Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01983956	Population
18	NCT03545178	Insel Gruppe AG UHB. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Systematic Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Data. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03545178	Population
19	NCT00610233	Insel Gruppe AG UHB. 2014 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Effect of Deep Brain Stimulation on Lower Urinary Tract Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00610233	Population
20	NCT00610064	Insel Gruppe AG UHB. 2010 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Brain Effects of Sacral Neuromodulation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00610064	Population
21	NCT02096120	Insel Gruppe AG UHB. 2018 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Full Mouth Disinfection and Antibiotics for Periodontitis in High or Moderate Disease Activity Rheumatoid Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02096120	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	NCT04057209	Olgun E. 2025 Jun 24. ClinicalTrials.gov: VoiceS: Voice Quality After Transoral CO2-Laser Surgery Versus Single Vocal Cord Irradiation for Larynx Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04057209	Population
23	NCT06492291	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Open-label Extension Study of Enlicitide Decanoate (MK-0616/Enlicitide Oral PCSK9 Inhibitor) in Adults With Hypercholesterolemia (MK-0616-019) CORALreef Extension. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492291	Population
24	NCT06136559	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) Versus Comparator (Investigator's Choice of Ibrutinib or Acalabrutinib) in First Line (1L) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/ Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (MK-1026-011/BELLWAVE-011). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136559	Population
25	NCT05952856	Merck Sharp & Dohme LLC. 2024 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Enlicitide Decanoate (MK-0616 Oral PCSK9 Inhibitor) in Adults With Hypercholesterolemia (MK-0616-013) CORALreef Lipids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05952856	Population
26	NCT04956692	Merck Sharp & Dohme LLC. 2024 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Subcutaneous (SC) Versus Pembrolizumab Intravenous (IV) Administered With Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-A86). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956692	Population
27	NCT04736706	Merck Sharp & Dohme LLC. 2024 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736706	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
28	2022-002279-13	Madrigal Pharmaceuticals I. 2023 Feb 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Effect of Resmetirom on Liver-related Outcomes in Patients with Well-compensated (Child-Pugh A) Non-alcoholic Steatohepati.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002279-13	Population
29	2016-002315-17	Madrigal Pharmaceuticals I. 2017 Jan 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Study of MGL-3196 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002315-17	Population
30	2007-002774-64	Deutsches Herzzentrum Berlin KAH. 2007 Dez 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Therapy of PAH Γ Treatment with Sildenafil in Eisenmenger Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002774-64	Population
31	2020-002234-32	Insel Gruppe AG - Bern University Hospital DoC. 2020 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and Safety of Edoxaban and or Colchicine for patients with SARS-CoV-2 infection managed in the out of hospital setting (COVID 19). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002234-32	Population
32	2011-002539-24	Hospital of the University of Munich. 2012 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients with Severe LDL-Hypercholesterolemia and Atherosclerosis Treated by Regular LDL-Apheresis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002539-24	Population
33	2017-001502-15	Insel Gruppe AG. 2017 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of the PCSK9 Antibody AliroCuMab on Coronary Atherosclerosis in PatieNts with Acute Myocardial Infarction. A Serial, Multivessel, Intravascular Ultrasound, Near-Infrared Spectroscopy And Op.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001502-15	Population
34	2014-003629-16	University Hospital/Inselspital Berne DfMO. 2015 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II trial comparing BeEAM with BEAM as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in lymphoma patients (BEB-trial). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003629-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	2022-001547-25	Oncternal Therapeutics I. 2023 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Zilovetamab (an ROR1 Antibody) Plus Ibrutinib Versus Ibrutinib Plus Placebo in Subjects with Relapsed or Refractory Ma.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001547-25	Population
36	2021-005571-39	Inselspital BUH. 2022 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: High Dose Steroids in Children with Stroke and Unilateral Focal Arteriopathy: A Multicentre Randomized Controlled Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005571-39	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
37	CTRI/2025/04/084617	Mankind Pharma Ltd. 2025 Apr 28. WHO ICTRP: An Open Label Randomized Single Dose Two Treatment Two Period Oral Bioequivalence Study Comparing Resmetirom 100 mg Tablets Healthy Human Subjects Under Fasting Condition. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/04/084617	Population
38	CTIS2024-510627-20-00	Madrigal Pharmaceuticals Inc.. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Resmetirom on Clinical Outcomes in Patients With Well-compensated NASH Cirrhosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510627-20-00	Population
39	NCT06397872	Madrigal Pharmaceuticals I. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Oral Doses (6 Days) of 100 mg Resmetirom in Subjects With Severe Renal Impairment and in Matched Healthy Control Subjects With Normal Renal Function. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06397872	Population
40	EUCTR2022-002279-13-FR	Madrigal Pharmaceuticals I. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Resmetirom on Clinical Outcomes in Patients With Well-compensated NASH Cirrhosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002279-13-FR	Population
41	NCT05500222	Madrigal Pharmaceuticals I. 2025 Jun 24. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Effect of Resmetirom on Clinical Outcomes in Patients With Well-compensated NASH Cirrhosis (MAESTRO-NASH-OUTCOMES). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05500222	Population
42	NCT05157243	Romark Laboratories LC. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Trial to Evaluate Nitazoxanide for Treatment of Mild or Moderate COVID-19 in Subjects at High Risk of Severe Illness. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05157243	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
43	NCT04951219	Madrigal Pharmaceuticals I. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Safety and Biomarkers of Resmetirom (MGL-3196) in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), MAESTRO-NAFLD-Open-Label-Extension (MAESTRO-NAFLD-OLE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04951219&rank=1	Studiendauer
44	NCT04759833	Takeda. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: A Study of Prucalopride For Functional Constipation in Children and Teenagers. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04759833&rank=1	Population
45	NCT04643795	Madrigal Pharmaceuticals I. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Oral Doses of MGL-3196 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04643795&rank=1	Studientyp
46	NCT03413124	Madrigal Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bioavailability Study of MGL-3196 Tablets Compared to Capsules. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03413124&rank=1	Population
47	NL-OMON45499	Madrigal Pharmaceuticals I. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NL-OMON45499&rank=1	Population
48	NCT03220165	Madrigal Pharmaceuticals I. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Radiolabeled Study to Determine the Mass Balance of [14C] MGL-3196. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03220165&rank=1	Population
49	NCT03038022	Madrigal Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of MGL-3196 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03038022&rank=1	Population
50	EUCTR2016-002315-17-NO	Madrigal Pharmaceuticals I. 2025 Feb 24. WHO ICTRP: The Study of an Investigational Drug, MGL-3196, for the treatment of Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=EUCTR2016-002315-17-NO&rank=1	Population
51	NCT02749578	Madrigal Pharmaceuticals I. 2016 Sep 12. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of MGL-3196 With Atorvastatin. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02749578&rank=1	Population
52	NCT02542969	Madrigal Pharmaceuticals I. 2022 Sep 12. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of MGL-3196 With Rosuvastatin and Simvastatin. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02542969&rank=1	Population
53	NCT01519531	Madrigal Pharmaceuticals I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate VIA-3196 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT01519531&rank=1	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
54	NCT01367873	Madrigal Pharmaceuticals I. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Ascending Single-Dose Study to Evaluate VIA-3196 in Healthy Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01367873	Population
<i>CTIS (Clinical Trials Information System) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)</i>			
55	2024-510627-20	Madrigal Pharmaceuticals Inc.. 2023 Jul 28. CTIS: A Study to Evaluate the Effect of Resmetirom on Clinical Outcomes in Patients With Well-compensated NASH Cirrhosis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510627-20-00?lang=en	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> <i>CTIS (EMA): Start Date</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAESTRO-NASH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit MASH.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1) Verblindung: doppelblind Design: dreiarmlig, parallel, placebokontrolliert Studienorganisation: multizentrisch, multinational Phase: III Studienhorizont: 54-monatige doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Interimsanalyse nach 52 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die Änderungen in den folgenden Amendments dokumentiert: Amendment 1 (12. Juli 2019) - Einschlusskriterium Nr. 6: CAP-Score von ≥ 300 auf ≥ 280 geändert. Der CAP-Score wurde während des gesamten Prüfplans auf ≥ 280 geändert. Der Grund für die Änderung der CAP-Anforderung im gesamten Protokoll war, dass es zwar Schwankungen gibt, neuere Daten aber zeigen, dass ein CAP-Score von ≥ 280 mit Steatose-Scores von 2 – 3 bei der Biopsie korreliert und daher ein CAP von 300 zu streng ist, wodurch geeignete MASH-Patienten mit einem geringeren Steatosegrad, deren MRI-PDFF $\geq 8\%$ Leberfett beträgt, ausgeschlossen werden. - Einschlusskriterium Nr. 7: Fibrosestadium 1C wurde wie folgt hinzugefügt: Fibrosestadium 1A/1C konnte zugelassen werden, wenn PRO-C3 > 14 ng/ml. Maximal 3 % aller Patienten durften F1A/F1C sein. Sowohl F1A als auch F1C stellten ähnliche Fibrosegrade dar und konnten eingeschlossen werden, wenn andere Anforderungen erfüllt waren. - Ausschlusskriterium Nr. 19: Eine Thrombozytenzahl $< 140.000/\text{mm}^3$ blieb ein Ausschlusskriterium. Es wurde hinzugefügt, dass Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 140.000 und $\geq 120.000/\text{mm}^3$ teilnahmeberechtigt waren, wenn sie einen Fib-4-Wert $< 3,5$ hatten. Niedrige

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Thrombozytenzahlen < 140.000/mm³ waren im ursprünglichen Protokoll wegen der Wahrscheinlichkeit einer Zirrhose ausgeschlossen. Der erweiterte Normalbereich der Thrombozytenzahl umfasste jedoch auch Thrombozytenzahlen von bis zu 120.000/mm³, insbesondere bei älteren Patienten. Personen mit Thrombozytenzahlen < 140.000 und $\geq 120.000/\text{mm}^3$ hatten möglicherweise keine Zirrhose. Daher waren Patienten mit Thrombozyten zwischen 120.000 und 140.000/mm³ teilnahmeberechtigt, es sei denn, ihr Fib-4-Wert lag bei $\geq 3,5$, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Zirrhose hinweist. • Abschnitt 8.3: Im offenen aktiven Behandlungsarm der Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen waren Dosen bis zu 40 mg zulässig. • In Abschnitt 8.6.1 Verbotene Begleittherapie wurde Aufzählungspunkt Nr. 9 umformuliert, um mehr Klarheit zu schaffen, und zusätzliche Inhibitoren/Induktoren von CYP2C8 wurden wie folgt hinzugefügt. ○ Wichtige Substrate von CYP2C8 waren entweder eingeschränkt (die maximal zulässige Dosis von Pioglitazon betrug 15 mg pro Tag) oder verboten (z. B. Repaglinid). Starke Inhibitoren von CYP2C8 wie Gemfibrozil, Clopidogrel und Trimethoprim waren verboten. Ein Induktor von CYP2C8, Rifampicin, war verboten. • Einschlusskriterium Nr. 5b: Klarstellung, dass der ELF-Wert auf einem historischen Wert basiert und nicht beim Vorscreening oder Screening wiederholt werden musste. Klarstellung, dass der FibroScan beim Screening nicht wiederholt werden musste, wenn die Voraussetzungen beim Vorscreening erfüllt waren oder wenn ein historischer FibroScan verfügbar war, der innerhalb der letzten 3 Monate durchgeführt wurde. • Ausschlusskriterium Nr. 12: Geändert, um hepatische Dekompensation oder Beeinträchtigung hinzuzufügen. • Ausschlusskriterium Nr. 12d: Direktes Bilirubin > 0,3 wurde gestrichen. Der Ausschluss galt für Gesamtbilirubin > 1,5, es sei denn, es lag ein Gilbert-Syndrom vor. • Ausschlusskriterium Nr. 13d: Es wurde klargestellt, dass Hepatitis-C-Positivität durch das Vorhandensein von HCV-AK und positiver HCV-RNA definiert war und dass Probanden, die HCV-AK-positiv und HCV-RNA-negativ waren und eine eindeutig dokumentierte HCV-Infektion in der Vorgeschichte hatten (positive HCV-RNA in der Vorgeschichte), für die Teilnahme in Frage kamen, wenn sie zuvor eine HCV-Behandlung erhalten haben und ein dokumentiertes SVR von mindestens 2 Jahren vor der Baseline-Leberbiopsie aufwiesen. • Ausschlusskriterium Nr. 29: Es wurde klargestellt, dass eine Teilnahme möglich ist, wenn der Patient ein potenzielles MASH-Therapeutikum erhalten hat, das keine Wirkung auf MASH hatte. Wenn ein untersuchtes potenzielles MASH-Therapeutikum keine Sicherheitsprobleme aufwies und tatsächlich kein MASH-Therapeutikum war (keine Wirkung auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Leberbiopsie im Vergleich zu Placebo), konnte die Teilnahme 60 Tage oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war, nach Absetzen der Therapie erfolgen. • Ausschlusskriterium Nr. 34 hinzugefügt: Überempfindlichkeit gegen Resmetirom oder gegen einen der Bestandteile des Arzneimittels oder gegen Placebo. • Der Zeitrahmen für die Menopause war im Protokoll nicht konsistent. Er wurde im gesamten Prüfplan konsequent auf 12 Monate geändert. • Abschnitt 6.1.5: Klarstellung, dass das Zeitfenster für die Visite in Woche 8 für die zweiten 1100 Patienten eine Woche betrug (wie bei den anderen Visiten). Amendment 2 (31. Oktober 2019) • Synopse, Abschnitt 3.1, Synopse Tabelle 1, Abschnitt 3.4 Tabelle 1 Endpunktdefinitionen, Abschnitt 7.1.1.2, Abschnitt 11.1; neu diagnostizierte Varizen wurden aus dem zusammengesetzten klinischen Endpunkt entfernt. Dies wurde entfernt, weil neu diagnostizierte Varizen keine von der FDA spezifizierte Komponente des zusammengesetzten Endpunkts sind und weil es keine endoskopische Basisuntersuchung gibt, die den Schluss zulässt, dass Varizen neu sind oder sich gegenüber der Basisuntersuchung vergrößert haben. • Zusammenfassung und Abschnitt 5.2; Die Kriterien für das Vorscreening wurden präzisiert und der AST-Wert wurde aktualisiert, um Frauen mit einem AST-Wert von > 17 und Männer mit einem AST-Wert von > 20 zuzulassen. Der AST-Wert wurde aktualisiert, weil Frauen niedrigere AST-Werte haben als Männer. • Die Abbildung für das Prä-Screening wurde aktualisiert, um mit den Kriterien für das Prä-Screening übereinzustimmen. • Die Tabelle „Erhöhte AST-Werte“ wurde aktualisiert, um neue Kriterien für Frauen zu berücksichtigen. • Einschlusskriterium Nr. 5 aktualisiert, um die Beschreibung der Einschlusskriterien zu verdeutlichen. • Einschlusskriterium Nr. 6 aktualisiert, um das zulässige Alter für MRI-PDFF zu definieren. • Einschlusskriterium Nr. 7 aktualisiert, um Klarheit und Konsistenz zu gewährleisten. • Ausschlusskriterium Nr. 6: Korrektur des Tippfehlers HbA1c-Cut-off auf HbA1c > 9,0 % und Änderung der Dauer, die Patienten vor der Randomisierung unter einer stabilen Diabetesbehandlung stehen müssen, von 12 Wochen auf ≥ 30 Tage, was für ein Medikament, das keine Auswirkungen auf MASH hat, ausreichend war. (Für Diabetesmedikamente wie GLP-1, die sich auf MASH auswirken können, galt eine 24-wöchige Frist). • Ausschlusskriterium Nr. 11: Klarstellung, dass die Ursache für einen erhöhten MELD-Wert ≥ 12 eine Lebererkrankung war und nicht eine isolierte Erhöhung der MELD-Komponenten. • Ausschlusskriterium Nr. 12: Der Ausschluss galt für Gesamtbilirubin > 1,5, außer bei Gilbert-Syndrom. Klärung und Streichung von direktem Bilirubin ≤ 0,3 mg/dl und Ersetzung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durch direktes Bilirubin < 20 % des Gesamtbilirubins, was mit einer Gilbert-Diagnose vereinbar war. - Ausschlusskriterium Nr. 13: Anamnese oder Anzeichen einer arzneimittelinduzierten Lebererkrankung, definiert auf der Grundlage der typischen Exposition und Anamnese, wurde korrigiert in „Anzeichen einer arzneimittelinduzierten Lebererkrankung, definiert auf der Grundlage der typischen Exposition und Anamnese.“ Patienten mit einer abgeschlossenen DILI in der Vorgeschichte waren teilnahmeberechtigt. Die Anamnese der primär biliären Cholangitis und der primär sklerosierenden Cholangitis wurde gestrichen, da diese bereits durch die primär biliäre Cholangitis und die primär sklerosierende Cholangitis abgedeckt waren. Die Anamnese der Hämochromatose wurde auf die Anamnese der genetischen Hämochromatose (hereditär, primär) aktualisiert. - Ausschlusskriterium Nr. 14: Die Liste der Steroide wurde um topische oder intranasale Kortikosteroide erweitert. - Ausschlusskriterium Nr. 16: Eine stabile Lipidtherapie war für einen Zeitraum von ≥ 30 Tagen vor der Randomisierung erforderlich; dies war der Standardzeitraum, in dem sich Statine und andere Lipidtherapien stabilisieren. Fenofibrat musste weiterhin 6 Wochen zur Stabilisierung eingenommen werden. - Abschnitt 5.5: Der Verweis auf die Verteilung eines Newsletters, die derzeit nicht geplant ist, wurde entfernt. - Tabelle 2, Abschnitt 6: Hinzufügung der Anforderung eines FibroScan bei Studienbeginn an Standorten, an denen FibroScan verfügbar war. - Tabelle 2, Abschnitt 6, Tabelle 10: Erhebung von einer explorativen Bewertung (PAI-1) hinzugefügt. - Anlage 5: Unter Inhibitoren von CYP2C8 wurde Montelukast als eingeschränktes Medikament entfernt, da Montelukast kein klinischer CYP2C8-Inhibitor ist. - Anhang 5: Die Dauer der stabilen Dyslipidämie- und Diabetesmedikation wurde aktualisiert, um sie an die aktualisierten Ausschlusskriterien anzupassen. - Abschnitt 6.1.4.5: Es wurde ein Tippfehler bei der Anzahl der Studientage von 102 auf 112 korrigiert. - Abschnitt 6.1.10.1: Verantwortlichkeit für Arzneimittel und Abgabe von Studienmedikamenten entfernt. Dies wird bei dieser Visite nicht abgeschlossen. - Abschnitt 7.6.1, Tabelle 10. Die Erhebung von Alpha-1-Antitrypsin wurde wieder in die Tabelle aufgenommen, die bei der letzten Änderung versehentlich entfernt worden war. - Abschnitt 8.6.1: Im Abschnitt „Verbotene Begleitmedikation“ lautet das korrekte Ausschlusskriterium Nr. 29 und nicht Nr. 28. Amendment 3 (14. Februar 2020) - Klarstellung von Einschluss Nr. 7, um die Aufnahme von Patienten zu ermöglichen, bei denen eine Biopsie in der Vergangenheit (≤ 24 Wochen) in Frage kam und bei denen sich der Stoffwechselstatus nicht verändert hat und die einen MRI-PDFF < 8 % aufweisen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung von Ausschluss Nr. 3b, um eine T4-Substitution > 75 µg für Patienten zuzulassen, die eine Thyreoidektomie hatten. • Klarstellung von Ausschluss Nr. 11. MELD konnte nicht genau berechnet werden, wenn der INR-Wert aufgrund eines Laborfehlers oder einer Antikoagulanzen-Therapie erhöht war, das Bilirubin aufgrund des Gilbert-Syndroms erhöht war oder wenn das Kreatinin aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (unabhängig von einer Lebererkrankung) erhöht war. • Klarstellung Ausschluss Nr. 15. Schwankungen von ALT und AST waren bei MASH häufig. Eine Übereinstimmung zwischen Screening- und historischen ALT- und AST-Werten konnte helfen, einen stabilen Baselinewert (innerhalb von 30 – 50 % der Screening-Werte) zu ermitteln, war aber keine Garantie dafür. Der Wortlaut wurde geändert, um dieser Variabilität gerecht zu werden und den Prüfern einen Ermessensspielraum bei der Überprüfung der individuellen Patienten-anamnese einschließlich der akzeptablen Schwankungen von ALT und AST zu geben. • Klarstellung Ausschluss Nr. 16. Die Liste der zugelassenen Statine wurde um Lovastatin in moderaten Dosen bis zu 40 mg und Pitavastatin bis zu 2 mg erweitert, und andere stabile Dyslipidämie-Therapien, die nicht ausdrücklich als ausgeschlossen aufgeführt waren, wurden zugelassen. Wechselwirkungsstudien wurden mit ähnlichen Statinen durchgeführt und ergaben nur geringe Wechselwirkungen. Klinische Daten haben keine unerwünschten Wirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Statinen und Resmetirom gezeigt. • Geänderter Ausschluss Nr. 17. Fenofibrat hat keinen Nutzen für den Lebensstil gezeigt, ist mit erhöhten Leberenzymwerten verbunden und bei fortgeschrittener Lebererkrankung kontraindiziert. Obwohl nicht bewiesen, kann Fenofibrat bei Patienten mit sehr hohen TG einen Sicherheitsvorteil bieten, indem es das Risiko einer Pankreatitis verringert, und ist bei Patienten mit sehr hohen TG in der Anamnese oder mit Anzeichen dafür zugelassen. Der überarbeitete Prüfplan enthält einen zusätzlichen Wortlaut, der die Prüfer auf Einschränkungen der Fenofibrat-Dosierung bei fortgeschrittener Lebererkrankung hinweist (Abschnitt 8.6.1). Bereits eingeschlossene Patienten, die Fenofibrat einnehmen, auch wenn sie keine sehr hohen TG haben, konnten in der Studie verbleiben, da es bei den meisten Patienten, die Fenofibrat einnahmen, keine Sicherheitsbedenken gibt. • Klärung der Ausschlusskriterien Nr. 25 in Bezug auf die EKG-Wiederholungserhebung. • Die Erhebung des WPAI-NASH wurde alle 6 Monate hinzugefügt und die Häufigkeit der PRO-Berichterstattung reduziert. • Abschnitt 7.6.2 (Erhöhungen der Lebertransaminasen): Aktualisierte Abbruchkriterien für das Absetzen des Studienmedikaments entsprechend der FDA-Anleitung (Liver. FDA-Leitfaden für die Industrie (2009): Arzneimittelinduzierte Leberschädigung: Klinische Bewertung vor der Vermarktung).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Resmetirom wurde in Phase I-Studien bei mehreren Patienten unter Furosemid verabreicht, darunter auch bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung, ohne dass es zu Sicherheitsproblemen kam. Es gibt keine Sicherheitsbedenken bei gleichzeitiger Verabreichung von Clopidogrel und Resmetirom und nur einen leichten Anstieg der Resmetirom-Spiegel. Diese Medikamente wurden von der Liste der eingeschränkten Begleitmedikation gestrichen. - Tetracycline wurden aus der Liste der ausgeschlossenen MASH-verursachenden Arzneimittel gestrichen, da nur Tetracyclin in hohen intravenösen Dosen schwach mit MASH in Verbindung gebracht wurde und Tetracyclin nicht mehr intravenös verabreicht wird. Andere Tetracycline wurden nicht kausal mit MASH in Verbindung gebracht. - Die Liste der eingeschränkten Begleitmedikation wurde aktualisiert. - Außerdem wurden administrative Änderungen und Klarstellungen vorgenommen Amendment 4 (nur für die FDA) (06. September 2022) - Aktualisierung zur Anpassung an die überarbeiteten Ziele und Endpunkte im statistischen Analyseplan. - Klarstellung, dass zwei Analysen geplant sind: Eine Zwischen- und eine Abschlussanalyse. - Sicherstellung, dass die Zeitspanne für die nachweisbare historische Biopsie durchgängig ≤ 6 Monate betrug Amendment 5 (05. Juni 2023) - Anpassung der Definitionen von Zielen, Endpunkten und Patientenpopulationen, um Klarheit zu schaffen und eine bessere Übereinstimmung mit dem SAP zu erreichen. Abschnitt 7.1 wurde nach den Endpunkten der Woche 52 und Monats 54 neu geordnet. - Es wurde eine Anleitung für außerplanmäßige Biopsien zwischen Woche 52 und Monat 54 hinzugefügt, um die histologische Progression zur Zirrhose zu dokumentieren. Anmerkung: Die aktuelle Version 6.0, Amendment 5 enthält alle Änderungen gegenüber der Protokollversion 5.0, Amendment 4 (das nur zur Überprüfung durch die FDA eingereicht und nicht an die Studienzentren versandt wurde) sowie spezifische Änderungen für diese Version. Grammatikalische und redaktionelle Änderungen, die der Genauigkeit und Konsistenz dienen, wurden im gesamten Dokument vorgenommen und sind nicht in der Tabelle „Zusammenfassung der Änderungen“ aufgeführt. Anmerkung: In der Tabelle „Zusammenfassung der Änderungen“ wurden die betroffenen Abschnitte im Hauptteil aufgeführt. Die Synopse wurde inhaltlich an den Hauptteil angeglichen; die detaillierten Änderungen stimmen jedoch möglicherweise nicht mit den in der Tabelle „Zusammenfassung der Änderungen“ beschriebenen Änderungen überein. Im SAP wurden die Änderungen in den folgenden Versionen dokumentiert:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 0.1 - Umstellung auf die SyneosHealth-Vorlage (Neuordnung); Entfernung aller Zwischenanalysen; Aktualisierung von Multiplizität, Stichprobenumfang, Analysepopulationen usw. Version 0.2 - Aktualisierung, um die Ziele und Endpunkte mit dem Protokoll Resmetirom-19 in Einklang zu bringen und andere Kommentare des Sponsors zu Version 0.1 zu berücksichtigen Version 0.3 - Aktualisierung auf der Grundlage weiterer Kommentare des Sponsors zu Version 0.2 und Anpassung an die Analysen in Resmetirom-14 SAP. Version 0.4 - Aktualisierung aufgrund der Antworten der FDA Version 0.5 - Aktualisierung aufgrund von Sponsorenkommentaren; Konsens hinzugefügt. Version 0.6 - Aktualisierung aufgrund von Kommentaren des Sponsors und zur Anpassung einiger Formulierungen an das geänderte Protokoll (v5.0, 06Sep2022). Version 1.0 - Endgültige Details für primäre Endpunkte hinzugefügt und aufgrund von Kommentaren des Sponsors aktualisiert. Version 1.1 - Die Formulierung des Endpunkts für Monat 54 wurde korrigiert; CAP wurde nicht nach dem Baseline Fibrotestadium bewertet; ALP wurde nicht zusammen mit ALT, AST und GGT bewertet; - Hinzufügung eines explorativen Ziels, das die Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung der NAS oder des Fibrotestadiums bei der Leberbiopsie in Woche 52 untersucht - Aktualisierung, um F4-Patienten zu Beginn der Studie in die Analyse einzubeziehen und zu klären, wie diese Patienten in die Subgruppen und die Stratifizierung nach Fibrotestadiums aufgenommen wurden. - Gepaarte Leberbiopsie pro Protokollpopulationen hinzugefügt - Text hinzugefügt, um darauf hinzuweisen, dass alle Patienten, die zu Beginn der Studie von einem Pathologen als F4 eingestuft wurden, von dem anderen aber nicht, vor der Analyse in Monat 54 überprüft werden, um einen Konsens zwischen den Pathologen bezüglich des Zirrhosestatus des Patienten zu erreichen. - Es wurde eine Sensitivitätsanalyse der primären Endpunkte hinzugefügt, die F1B bis F2 als Verschlimmerung und F2 bis F1B als eine Verbesserung um eine Stufe behandelt. - Verschiedene Aktualisierungen zur Verbesserung der Konsistenz.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 1.2 • MRE und FibroScan VCTE und CAP wurden separat für F1B, F2 und F3 bewertet. • Eine genetische Subgruppe wurde hinzugefügt. • Hinzufügung einer unterstützenden Analyse für die MASH-Resolution Response bei Patienten mit einem Basiswert von $\text{NAS} \geq 4$. • Eine Zusammenfassung der portalen Entzündung wurde hinzugefügt. • Vergleich der Ergebnisse der primären und sekundären Lesungen für jeden Pathologen hinzugefügt Version 2.0 • Aktualisierung zur Durchführung einer unterstützenden Analyse unter Verwendung der gepaarten digitalen Messwerte für jeden Pathologen einzeln. Version 3.0 • Aktualisierung zur Klärung des Wortlauts in Bezug auf Patienten, die zu Beginn der Studie als Patienten mit Fibrosestadium 4 neu bewertet wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, war es erlaubt an der Studie teilzunehmen: 1. Bereitschaft an der Studie teilzunehmen und eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben 2. Männliche und weibliche Erwachsene, die ≥ 18 Jahre alt waren 3. Weibliche Patienten kamen in Frage, wenn sie im gebärfähigen Alter waren und einen negativen Serumschwangerschaftstest (humanes Choriongonadotropin beta) hatten, nicht stillten und nicht planten während der Studie schwanger zu werden und während der Studie zwei hochwirksame Verhütungsmethoden anwendeten, ODER wenn sie nicht von gebärfähigen Potential waren (d. h. chirurgisch [bilaterale Oophorektomie, Hysterektomie oder Ligatur der Eileiter], oder bei natürlicher Sterilität [≥ 12 aufeinander folgende Monate ohne Menstruation])). Hochwirksame Verhütungsmethoden umfassten Kondome mit Spermiziden, Diaphragma mit Spermizid, hormonelle und nicht-hormonelle IUP, hormonelle Kontrazeption (stabile Östrogendosis seit ≥ 3 Monaten), ein vasktomierter oder steriler männlicher Partner oder sexuelle Abstinenz (definiert als der Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) vom Screening über die gesamte Studie hinweg und mind. 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments. Das Vertrauen auf Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr war nur dann akzeptabel, wenn dies die übliche Praxis des Studienteilnehmers ist. 4. Männliche Studienteilnehmer, die sexuell aktiv mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter waren, mussten entweder steril sein (d. h. Vasektomie mit einem negativen Spermogramm mind. 90 Tage nach dem Eingriff) oder völlige sexuelle Abstinenz als bevorzugte Lebensweise ausleben (zwischenzeitliche Abstinenz war nicht akzeptabel) oder ein Kondom bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jeder sexuellen Aktivität anwenden oder eine Verhütungsmethode, die vom Prüfarzt als geeignet angesehen wurde (eine der oben identifizierten Methoden für weibliche Studienteilnehmer), anwenden vom Screening über die gesamte Studie hinweg und mind. 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments. Männliche Studienteilnehmer mussten zudem zustimmen bis mind. 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments keine Spermien zu spenden. 5. Verdacht auf oder bestätigte Diagnose einer MASH-Fibrose auf Basis von historischen Daten. Es musste eines der folgenden Kriterien erfüllt sein, die auf eine MASH-Leberfibrose hindeuten: • Historischer biochemischer Test auf Fibrose: PRO-C3 > 14 ng/ml; oder ELF ≥ 9 (ELF basiert auf historischen Werten und wird während des Screenings nicht erhoben; PRO-C3 basiert auf historischen PRO-C3 Werten nicht dem Screening PRO-C3). • FibroScan mit einer vorübergehenden Elastizität von ≥ 8,5 kPa; und einem CAP ≥ 280 dB.m⁻¹ (Ein FibroScan muss nicht beim Screening wiederholt werden, wenn dieser entweder während des Prä-Screenings und/oder maximal drei Monate vor dem Screening durchgeführt wurde). • Historische Leberbiopsie, die < 2 Jahre vor der voraussichtlichen Randomisierung durchgeführt wurde und eine Fibrose im Stadium 1B, 2 oder 3 mit MASH (alle drei Komponenten) auf der Grundlage der vorhandenen pathologischen Untersuchung zeigt, ohne signifikante Veränderung des Körpergewichts um mehr als 5 % oder Medikamente, die das NAS- oder Fibrotestadium beeinflussen könnten. Anmerkung: Eine Biopsie, die zum Zeitpunkt der voraussichtlichen Randomisierung mehr als 24 Wochen zurücklag, war nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet; eine Biopsie ≤ 24 Wochen war potenziell nur nach Bestätigung der Eignung auf der Grundlage der Einschlusskriteriums Nr. 7 durch den zentralen Pathologie-Gutachter für die Studie geeignet. Wenn ein FibroScan nicht verwendet wurde, um Einschlusskriterium Nr. 5 zu erfüllen (wie im Fall von PRO-C3/ELF oder Leberbiopsie, die in der Vergangenheit durchgeführt worden), sollte vor der Randomisierung ein Baseline-FibroScan durchgeführt werden. Wenn andere Kriterien zur Erfüllung des Einschlusskriteriums Nr. 5 herangezogen wurden und der MRI-PDFF ≥ 8 % ODER eine in Frage kommende historische Leberbiopsie (≤ 24 Wochen) vom zentralen Lesegerät bestätigt wurde und keine signifikante Veränderung des Stoffwechselstatus seit dem Zeitpunkt der Biopsie festgestellt wurde, konnte der FibroScan zu Beginn kPa < 8,5, CAP < 280 sein. Anmerkung: Die Eignung auf der Grundlage der Erfüllung des Einschlusskriteriums Nr. 5 sollte anhand der historischen medizinischen und labortechnischen Daten (PRO-C3/ELF, FibroScan, Leberbiopsie) vor der Einverständniserklärung und der Screening-Visite festgelegt werden. 6. MRI-PDFF Fett Anteil ≥ 8 %, untersucht während der Screening-Phase (= Baseline MRI-PDFF)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anmerkung: Um für die Durchführung der Screening-MRI-PDFF (Baseline MRI-PDFF) geeignet zu sein, musste ein Patient zunächst das Einschlusskriterium Nr. 5 erfüllen. Eine geeignete MRI-PDFF mit einer Fettfraktion $\geq 8\%$ musste vor der Durchführung der Baseline-Leberbiopsie (Einschlusskriterium Nr. 7) erfolgen. Patienten mit Kontraindikationen für eine MRI-PDFF Untersuchung (z. B. Metallprothesen oder unkontrollierte Klaustrophobie) oder die an einem Untersuchungsort untersucht wurden, an dem kein MRI-PDFF zur Verfügung steht, kamen für eine für eine Leberbiopsie in Frage, wenn sie ein FibroScan mit CAP ≥ 280 hatten. Anmerkung: Eine MRE- und/oder cT1-Untersuchung erfolgt an Standorten mit MRE Geräten und/oder multiparametrischer Software. Eine historische MRI-PDFF $\geq 8\%$ ist als Baseline-MRI-PDFF zulässig, wenn sie ≤ 8 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt wurde. Anmerkung: In Fällen mit einer geeigneten historischen Biopsie (≤ 24 Wochen), die vom zentralen Leser bestätigt wurde, und bei denen keine signifikante Veränderung des Stoffwechselstatus seit dem Zeitpunkt der Biopsie, konnte ein MRI-PDFF $< 8\%$ in Frage kommen. Diese Fälle mussten vom Sponsor zur Bestätigung überprüft werden. 7. Biopsie-bestätigte MASH (Baseline-Leberbiopsie) basierend auf der Leberbiopsie, welche ≤ 24 Wochen vor der voraussichtlichen Randomisierung durchgeführt wurde (sofern die Biopsie als geeignet seitens des zentralen Lesers angesehen wurde), mit einem Fibrose Studie von 1A/1C, 1B, 2 oder 3 und einem NAS ≥ 4 mit einem Mindestscore von 1 in jedem der folgenden NAS Subskalen: • Steatose (Score 0 bis 3) • Ballonartige Degeneration (Score 0 bis 2) • Lobuläre Entzündung (Score 0 bis 3) Patienten mit Fibrosestadien 1A/1C mussten außerdem erhöhte PRO-C3-Werte (> 14 ng/ml) aufweisen um beim Screening als Studienteilnehmer in Frage zu kommen. Die Anzahl der zur Teilnahme berechtigten Patienten mit F1A/F1C, F1B and F2 Stadien wurde in den Abschnitten „Number of Patients“ und „Target Population“ beschrieben. Anmerkung: Eine historische Biopsie, die ≤ 24 Wochen vor dem voraussichtlichen Datum der Randomisierung entnommen wurde, konnte als Baseline-Biopsie verwendet werden, wenn der Patient: (1) keine signifikante Veränderung der Stoffwechsellaage (Diabeteseinstellung, Lipidstoffwechsel, und/oder $> 5\%$ Gewichtszunahme oder -abnahme); (2) keine Änderung bei der Einnahme von verbotenen Medikament(en) innerhalb von 12 Wochen vor dem voraussichtlichen Randomisierungsdatum (3) keine Änderung bei der Anwendung eines MASH-Therapeutikums (z. B. Therapeutikum mit dokumentierter Auswirkung auf die Leberbiopsie oder GLP-1-Agonist) seit dem Zeitpunkt der Biopsie hatte. Die historische Biopsie musste vom zentralen Pathologie-Leser auf ihre Eignung geprüft und als geeignet bestätigt werden. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Biopsie sollte zur Überprüfung durch das zentrale Lesegerät geschickt werden, nachdem die Screening-Laborwerte und die Anamnese/medizinischen Daten bestätigen, dass die I/E-Anforderungen erfüllt sind. In Fällen, in denen der MRI-PDFF < 8 % ist, der Prüfarzt aber aufgrund einer früheren Biopsie (≤ 24 Wochen) der Meinung war, dass der Proband dafür in Frage kam, konnte die Einsendung der Biopsie zur Überprüfung durch den zentralen Leser eine Option sein, wenn dies mit dem Sponsor besprochen wurde. Anmerkung: In Fällen mit einer geeigneten historischen Biopsie (≤ 24 Wochen), die vom zentralen Lesegerät bestätigt wurde, und bei denen bestätigt wurde, dass sich der Stoffwechselzustand seit der Biopsie nicht signifikant verändert hatte, konnte eine MRI-PDFF < 8 % in Frage kommen. Diese Fälle müssten zur Bestätigung vom Sponsor überprüft werden. 8. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von ≥ 45 auf Basis der MDRD-6. Ausschlusskriterien Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Patienten, die die Kriterien für die Teilnahme an der Studie zunächst nicht erfüllten, konnten nach Ermessen des Prüfarzts erneut getestet oder untersucht werden, um festzustellen, ob sie für die Teilnahme in Frage kommen. 1. Signifikanter Alkoholkonsum über einen Zeitraum von mehr als 3 aufeinanderfolgenden Monaten innerhalb eines Jahres vor dem Screening. Anmerkung: Signifikanter Alkoholkonsum war definiert als mind. 2 alkoholische Getränke pro Tag bei Männern und etwa 1,5 alkoholische Getränke pro Tag bei Frauen. Ein alkoholisches Getränk entsprach 12 Unzen (355 ml) Bier mit 5 % ABV, 5 Unzen (148 ml) Wein mit 12 % ABV oder 1,5 Unzen (44,4 ml) Spirituosen mit 40 % ABV. 2. Regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die in der Vergangenheit mit MASLD in Verbindung gebracht wurden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Amiodaron, Methotrexat, systemische Glukokortikoide in einer Dosierung von mehr als 5 mg/Tag, Tamoxifen, Östrogene in höheren Dosen als die, die zum Hormonersatz oder zur Empfängnisverhütung verwendet werden, anabole Steroide mit Ausnahme von Testosteronersatz, Valproinsäure und bekannte Hepatotoxine für mehr als 4 Wochen innerhalb der letzten 8 Wochen vor dem ersten Screening. 3. Schilddrüsenerkrankungen: a) Aktiver Hyperparathyreoidismus. Anmerkung: Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus in der Vergangenheit durften teilnehmen. b) Unbehandelter, klinischer Hypoparathyreoidismus definiert durch TSH > 7 IU/l mit Symptomen oder > 10 IU/l ohne Symptome. Anmerkung: Der TSH-Wert konnte einmal wiederholt werden, und bei einem TSH-Wert von > 10 IU/l konnten die Patienten, selbst bei normalem FT4, mit einer T4-Ersatztherapie von ≤ 75 µg pro Tag stabilisiert und erneut auf ihre Eignung untersucht werden. Patienten mit einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		TSH-Wert von > 7 und < 10, die keine Symptome einer Hypothyreose aufwiesen, waren für die Studie geeignet, und das TSH konnte normal überwacht werden. Subklinische Hypothyreose und Patienten, die eine stabile T4-Therapie mit bis zu $75 \mu\text{g}$ pro Tag erhielten, waren teilnahmeberechtigt. Patienten, bei denen eine Thyreoidektomie durchgeführt wurde und die eine Ersatzthyroxindosis von $> 75 \mu\text{g}$ pro Tag erhielten, waren zugelassen. 4. Vorgeschichte einer bariatrischen Operation oder einer Darm-Bypass-Operation innerhalb der letzten 5 Jahre vor der Randomisierung oder geplante Operation während der Durchführung der Studie. 5. Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust von $\geq 5 \%$ binnen 12 Wochen vor der Randomisierung. 6. HbA1c $> 9,0 \%$. Anmerkung: Patienten mit HbA1c $> 8,0 \%$ und $\leq 10,0 \%$ sollten Maßnahmen dokumentiert bekommen den HbA1c auf $\leq 8,0 \%$ zu senken. Wurden zuvor keine Bemühungen zur Kontrolle des HbA1c-Wertes dokumentiert, konnten Patienten mit einem HbA1c-Wert von $> 8,0 \%$ und $\leq 9,0 \%$ mit neuen oder höheren Dosen bestehender Diabetesmedikamente behandelt werden und das Screening fortsetzen. Wenn der HbA1C-Wert beim Screening $> 9,0 \%$ war und eine neue antidiabetische Therapie begonnen wurde, konnte der HbA1C-Wert 4 Wochen nach Beginn einer neuen antidiabetischen Therapie erneut bestimmt werden. Die Patienten mussten seit ≥ 30 Tagen vor der Randomisierung eine stabile Behandlung für alle Diabetesmedikamente, einschließlich neuer Dosen oder Medikamente, erhalten. Anmerkung: Die Insulindosis konnte während des Screening-Zeitraums um bis zu 10% geändert werden. Bei einem Screening-HbA1C-Wert von $> 9 \%$ und früheren Versuchen, den HbA1C-Wert zu kontrollieren (keine neue Therapie), konnte der HbA1C-Wert einmal wiederholt werden. 7. GLP-1-Agonisten Therapie (z. B. Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid und Albiglutid), wenn keine stabile Dosis für mind. 24 Wochen vor der Biopsie verabreicht wurde. GLP-1-Therapie sollte nicht begonnen und die Dosis nicht erhöht werden während der ersten 52 Wochen der Studie. 8. Einnahme von hochdosiertem Vitamin E ($> 400 \text{ IE/Tag}$), außer sie Dosis ist seit ≥ 24 Wochen vor der Screening-Leberbiopsie stabil. Vitamin E kann abgesetzt werden, aber die Dosis darf während der ersten 52 Wochen der Studie nicht erhöht werden. 9. Vorhandensein einer Leberzirrhose bei einer Leberbiopsie, definiert als Fibrose im Stadium 4. 10. Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms. 11. MELD Score ≥ 12, festgestellt während des Screenings und aufgrund einer Lebererkrankung. Anmerkung: Ein MELD-Wert von ≥ 12 bei den Screening-Laborwerten musste das Ergebnis einer Lebererkrankung sein, um zum Studienausschluss zu führen, NICHT jedoch isolierte Laboranomalien wie z. B. ein erhöhtes Kreatinin aufgrund einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		chronischen Nierenerkrankung, eine INR-Anomalie als Folge von Antikoagulanzen oder eines Laborfehlers oder ein erhöhter Bilirubinwert aufgrund des Gilbert-Syndroms. 12. Hepatische Dekompensation oder Beeinträchtigung, definiert als Vorhandensein einer der folgenden Punkte: a) Ösophageale Varizen, Aszites oder hepatische Enzephalopathie in der Anamnese b) Serumalbumin < 3,5 g/dl, außer aufgrund von nicht-hepatischen Ursachen c) INR > 1,4 außer aufgrund von Therapie mit Antikoagulantien oder Laborfehlern. Anmerkung: INR konnte einmal erneut getestet werden d) Gesamtbilirubin > 1,5 x des ULN. Anmerkung: Patienten mit Gilbert-Syndrom kamen mit einem Gesamtbilirubin über 1,5 x ULN in Frage, wenn die Retikulozytenzahl innerhalb der normalen Grenzen lag (typischerweise 0,5 % bis 2,5 %), das Hämoglobin innerhalb der normalen Grenzen liegt (typischerweise 13,5 bis 17,5 g/dl bei Männern; 12,0 bis 15,5 g/dl bei Frauen) und das direkte Bilirubin < 20 % des Gesamtbilirubins betrug. 13. Chronische Lebererkrankungen a) Primäre biliäre Cholangitis b) Primäre sklerotische Cholangitis c) Hepatitis B positiv d) Hepatitis C, definiert durch das Vorhandensein von HCV-AK und positiver HCV-RNA (getestet bei bekannter geheimer HCV-Infektion oder positivem HCV-AK beim Screening). Anmerkung: Patienten, die HCV-AK-positiv und HCV-RNA-negativ waren und eine eindeutig dokumentierte HCV-Infektion (positive HCV-RNA in der Anamnese) hatten, waren teilnahmeberechtigt, wenn sie zuvor eine HCV-Behandlung erhalten haben und ein dokumentiertes SVR von mind. 2 Jahren vor der Baseline-Leberbiopsie aufwiesen. e) Anamnese oder Nachweis einer aktiven Autoimmunhepatitis f) Anamnese oder Nachweis der Wilson-Krankheit g) Anamnese oder Nachweis des alpha-1-Antitrypsin Defizit h) Nachweis einer genetischen Hämochromatose (hereditär oder primär) i) Nachweis einer arzneimittelinduzierten Lebererkrankung, definiert auf der Grundlage der typischen Exposition und Krankengeschichte j) Bekannte Gallengangsobstruktion k) Vermuteter oder bewiesener Leberkrebs 14. Aktive Autoimmunerkrankung, einschließlich aktiv behandeltem Lupus, rheumatoider Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung oder Autoimmunhepatitis, die eine systemische Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erforderte, oder eine dokumentierte Vorgeschichte einer klinisch schweren Autoimmunerkrankung, einschließlich einer autoimmunen Lebererkrankung, oder ein Syndrom, das systemische Steroide oder Immunsuppressiva erforderte. Anmerkung: Patienten mit Vitiligo oder abgeklungenem Asthma/Atopie in der Kindheit bildeten eine Ausnahme von dieser Regel. Patienten, die intermittierende Bronchodilatoren, topische, inhalative oder intranasale Kortikosteroide oder lokale Steroidinjektionen benötigten, waren nicht von der Studie ausgeschlossen. 15. Serum ALT > 250 U/l Anmerkung: Angesichts der inhärenten Variabilität der ALT- und AST-Werte bei MASH-Patienten sollten die Prüfarzte den folgenden Leitfaden verwenden, um einen relativ stabilen Baselinewert für ALT und AST zu ermitteln; die Entscheidung lag im Ermessen des Prüfarztes. Dokumentierte ALT- und AST-Werte aus der Vergangenheit (3 Wochen bis 6 Monate vor Studienbeginn), die mit den Screening-ALT- und AST-Werten übereinstimmten, konnten helfen, einen stabilen Baselinewert zu ermitteln. Diese Übereinstimmung konnte anhand der folgenden Kriterien festgestellt werden: • Wenn die historischen und die Screening-ALT- und AST-Werte beide $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ waren, gibt es keinen Grenzwert für die Differenz zwischen den Werten. • Bei Patienten, für die keine ALT- und AST-Werte aus der Vergangenheit vorlagen, wurden die ALT- und AST-Werte während der Screening-Periode wiederholt getestet, um festzustellen, dass keine Verschlechterung von $> 30\%$ (beide Werte während der Screening-Periode) im Abstand von > 2 Wochen vorlag. • Wenn die ALT/AST-Werte in der Vergangenheit $> 1,5$fach erhöht waren und die Screening-ALT- und AST-Werte im Vergleich zur Vergangenheit deutlich verbessert waren ($> 50\%$ gesunken oder normalisiert), wurde während des Screenings eine dritte ALT/AST-Bestimmung vorgenommen, um einen stabilen Baselinewert zu ermitteln. • Wenn mind. einer der Werte $> 1,5 \times \text{ULN}$ war und der zweite Wert größer als der erste Wert war, musste der Unterschied im Mittelwert der ALT- und AST-Werte $\leq 30\%$ sein. War der zweite Wert um mehr als 30% größer als der erste Wert, sollte ein dritter Wert bestimmt werden, der > 2 Wochen nach dem zweiten Wert ermittelt wurde, um festzustellen, ob eine Verschlechterungstendenz bei ALT/AST vorlag. Wurde ein Verschlechterungstrend bestätigt (drei aufeinanderfolgende Verschlechterungswerte mit einer Differenz zwischen erstem und zweitem Wert $> 30\%$ und einer Differenz zwischen zweitem und drittem Wert $> 30\%$), galt der Patient als Screening-Failure, konnte aber erneut gescreent werden, wenn sich ALT und AST stabilisierten. 16. Statine und/oder andere lipidsenkende Therapien, es sei denn, die Dosis(en) waren seit ≥ 30 Tagen vor der voraussichtlichen Randomisierung stabil. Statine mussten mind. 2 Wochen vor der Randomisierung abends eingenommen werden. Zulässige

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Statine sind Rosuvastatin bis zu 20 mg/Tag, Atorvastatin bis zu 40 mg/Tag, Pravastatin bis zu 40 mg/Tag, Simvastatin bis zu 20 mg/Tag, Pitavastatin bis zu 2 mg/Tag und Lovastatin bis zu 40 mg/Tag. Andere stabile Dyslipidämie-Therapien, die nicht ausdrücklich als ausgeschlossen oder dosisbeschränkt aufgeführt waren, wie PCSK9-Inhibitoren, waren zulässig. Höhere Dosen und andere Statine waren ausgeschlossen. Stabile Dosen von Gallensäuresequestratoren (z. B. Cholestyramin (Questran, Prevalite), Colestipol (Colestid, Flavored Colestid) und Colesevelam (Welchol)) waren nur zulässig, wenn sie mind. 4 Stunden nach oder mind. 4 Stunden vor der Einnahme des Studienmedikaments eingenommen wurden. 17. Fenofibrat, es sei denn, die Dosis war seit mind. 6 Wochen vor der voraussichtlichen Randomisierung stabil und es sei denn, Fenofibrat wurde wegen einer Vorgeschichte und/oder anhaltend sehr hoher Triglyzeride (> 500 mg/dl) eingenommen. Anmerkung: Patienten, die bereits an der Studie teilnahmen und Fenofibrat einnahmen, auch wenn sie keine sehr hohen TG hatten, konnten in der Studie verbleiben, da es bei den meisten Patienten, die Fenofibrat einnehmen, keine Sicherheitsbedenken gab. 18. Pioglitazon > 15 mg pro Tag. Die Pioglitazon-Behandlung musste ≥ 24 Wochen vor der Leberbiopsie stabil sein. 19. Thrombozytenzahl $< 140.000/\text{mm}^3$. Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 140.000/\text{mm}^3$ und $\geq 120.000/\text{mm}^3$ waren geeignet, wenn $\text{Fib-4} < 3,5$. 20. Keine Möglichkeit zur sicheren Durchführung einer Leberbiopsie. 21. Vorgeschichte einer Gallenableitung 22. Unkontrollierter Bluthochdruck (entweder behandelt oder unbehandelt), definiert als systolischer Blutdruck > 170 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck > 100 mmHg beim Screening. 23. NYHA Class III oder IV Herzinsuffizienz oder verringerte linke ventrikulär Ejektionsfraktion $< 30\%$ 24. Unkontrollierte Herzarrhythmien 25. Bestätigte QT-Intervall-Korrektur nach der Fridericia-Formel (QTcF) > 450 ms bei Männern und > 470 ms bei Frauen bei der Screening-EKG-Bewertung; mind. 2/3 der EKGs mussten eine Verlängerung aufweisen und der Durchschnitt der drei EKGs musste verlängert sein, um die Ausschlusskriterien zu erfüllen. Eine verlängerte QTcF konnte bei Bedarf nach einer Gerätekalibrierung wiederholt und bestätigt werden. Anmerkung: Patienten mit Schenkelblock oder anderen Erkrankungen, bei denen ein QTcF nicht berechnet werden konnte, waren erlaubt. 26. Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Transplantation Bypass-Transplantation oder Schlaganfall innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung. 27. Illegaler intravenöser Drogenkonsum innerhalb von 5 Jahren vor der Randomisierung oder ein positives Ergebnis des Urinscreenings auf Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Kokain, Methadon, Opiate oder Phencyclidin beim Screening,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		es sei denn, ein verschriebenes Medikament war für den positiven Test verantwortlich. 28. Aktive, schwere Erkrankung mit einer verbleibenden Lebenserwartung von weniger als 2 Jahren. 29. Teilnahme an einer Studie mit einem neuen Arzneimittel in den letzten 60 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war, vor der Randomisierung. Patienten, die zuvor mit MASH-Therapeutika in einer klinischen Studie behandelt wurden, waren zugelassen, wenn die Leberbiopsie am Ende der Studie weiterhin eine aktive MASH-Fibrose zeigte, die die Zulassungskriterien erfüllte, und wenn sie das MASH-Therapeutikum seit mind. 24 Wochen vor der voraussichtlichen Randomisierung abgesetzt hatten. Wenn ein untersuchtes potenzielles MASH-Therapeutikum keine Sicherheitsprobleme aufwies und tatsächlich kein MASH-Therapeutikum war (keine Wirkung auf die Leberbiopsie im Vergleich zu Placebo), konnte die Teilnahme 60 Tage oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war, nach Absetzen der Therapie erfolgen. 30. Größere chirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte (d. h. Eingriffe, die ein Risiko für das Leben des Patienten darstellen, insbesondere Eingriffe an einem Organ im Schädel, Brustkorb, Bauch oder Becken) innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung. 31. Krebsvorgeschichte innerhalb der letzten 5 Jahre (außer behandelte und als geheilt geltende Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder reseziertes Zervixkarzinom). 32. Jeder andere Zustand, der nach Ansicht des Prüfarzts die Einhaltung der Vorschriften behindern würde, die Durchführung der Studie behindern, das Wohlbefinden des Patienten gefährden oder die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen kann. 33. Bekannter immungeschwächter Status, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Personen, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, von denen bekannt war, dass sie HIV-positiv waren, oder die an wiederkehrenden oder chronisch systemischen Infektionen mit Bakterien, Pilzen, Viren oder Protozoen leiden. 34. Überempfindlichkeit gegenüber Resmetirom oder einem der Hilfsstoffe oder Placebo.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Sponsor: Madrigal Pharmaceuticals, Inc. Orte der Studiendurchführung: Multizentrische Studie, geplante Durchführung in 223 Studienzentren (111 Zentren in Europa, 77 Zentren in den USA, 14 Zentren in Australien, 11 Zentren in Israel, 9 Zentren in Kanada und 1 Zentrum in Puerto Rico)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Resmetirom <u>Administration:</u> Resmetirom ist als Tablette für die orale Anwendung in Dosierungen von 60 mg, 80 mg und 100 mg verfügbar. Diese Wirkstärken umfassen alle während der Studie verwendeten Dosierungen. Jeder Patient erhält monatlich ein Medikamentenkit, welches vier Blister enthält. Jeder Blister besteht aus acht Reihen, die jeweils drei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tabletten umfassen (insgesamt 24 Tabletten, ausreichend für acht Tage). Jede Reihe mit drei Tabletten umfasst eine 60 mg, eine 80 mg und eine 100 mg Tablette, von denen jeweils zwei Tabletten Placebo sind und eine die wirksame Dosis, also das Verum, darstellt. Die Patienten nehmen alle drei Tabletten einmal täglich am Morgen für die darauffolgenden 54 Monate ein. <u>Dosisanpassungen:</u> Die Patienten werden zu Beginn der Studie entweder dem 80 mg Arm oder dem 100 mg Arm zugeteilt. Die Dosis wird um 20 mg auf 80 mg bzw. 60 mg in Woche 12 verringert, wenn der FT4-Wert gegenüber dem Baselinewert um $\geq 30\%$ auf $< 0,7$ ng/dl gesunken ist. Diese Beobachtungen müssen bei mind. zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von mind. vier Wochen, also bei der Visite in Woche 4 und Woche 8, festgestellt werden. Bei Patienten, die dem 100 mg Arm zugewiesen sind und deren Dosis in Woche 12 auf 80 mg reduziert wird, kann die Dosis in Woche 24 weiter auf 60 mg reduziert werden, wenn der FT4-Wert in den Wochen 16 und 20 weiterhin um $\geq 30\%$ gegenüber dem Baselinewert und $< 0,7$ ng/dl abnimmt. Nach Woche 24 finden keine weiteren Dosisreduzierungen statt und die Dosis wird nicht unter 60 mg gesenkt. Im OL-Behandlungsarm der Studie mit Patienten, die eine Leberschädigung erlitten, sind Dosisreduktionen bis 40 mg erlaubt. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wird der Prozess der Dosisreduktion von einem nicht verblindeten Teammitglied eingeleitet. Da die 100 mg-, 80 mg- und 60 mg-Tabletten von Resmetirom nicht von den entsprechenden Placebo-Tabletten zu unterscheiden sind, wird die Dosisreduzierung über den zentralen Medikamenten-lieferanten IXRS abgewickelt, ohne dass die Verblindung des Patienten oder des Prüfarztes aufgehoben wird. Anmerkung: Auf Basis der verfügbaren Daten sind Dosisreduktionen selten zu erwarten ($< 5\%$). Placebo: Das Placebo ist als Tablette für die orale Anwendung in äquivalent aussehenden Tabletten in Dosierungen von 60 mg, 80 mg und 100 mg verfügbar. Diese Wirkstärken umfassen alle während der Studie verwendeten Dosierungen. Jeder Patient erhält monatlich ein Medikamentenkit, welches vier Blister enthält. Jeder Blister besteht aus acht Reihen, die jeweils drei Tabletten umfassen (insgesamt 24 Tabletten, ausreichend für acht Tage). Jede Reihe mit drei Tabletten umfasst eine 60 mg, eine 80 mg und eine 100 mg Tablette, von denen alle drei Tabletten Placebo sind. Die Patienten nehmen alle drei Tabletten einmal täglich am Morgen für die darauffolgenden 54 Monate ein.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<u>52 Wochen-Analyse</u> <u>Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit</u> - Der Anteil der NASH-Responder, die in Woche 52 von zwei Pathologen beurteilt werden. - Das völlige Fehlen einer Ballonbildung (Score = 0) und eine fehlende oder leichte Entzündung (Score 0 bis 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	(verbunden mit einer Verringerung des NAS um mind. 2 Punkte). b) Keine Verschlechterung der Fibrose, definiert als eine Progression ≥ 1 Stufe. Bei F1B-Patienten gilt ein Wechsel zu F2 nicht als Verschlimmerung um 1 Stadium. Anmerkung: Ein „NASH-Resolution-Responder“ war definiert als Ballooning = 0, Entzündung = 0,1 und mind. eine 2 Punkte-Reduktion der NAS ohne Verschlechterung des Fibrorestadiums im Vergleich zur Baseline-Leberbiopsie. 2. Der Anteil der Fibrose-Responder, wie von zwei Pathologen in Woche 52 bewertet. Anmerkung: Ein „Fibrose-Responder“ ist in dieser Studie definiert als eine Verringerung des Fibrorestadiums um mind. 1 Punkt ohne Verschlechterung der NAS im Vergleich zur Baseline-Leberbiopsie. <u>Wichtiger sekundärer Endpunkt zur Wirksamkeit</u> LS-Mittelwert der prozentualen Veränderung des LDL-C in Woche 24. <u>Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit</u> 1. Der Anteil der Patienten, die in Woche 52 jedes der nachstehenden Kriterien erfüllen (sofern nicht anders angegeben): • Mind. eine 2 Punkte-Verbesserung bei NAS mit mind. 1 Punkt-Verbesserung bei Ballonbildung oder lobulärer Entzündung ohne Verschlechterung der Fibrose. • Mind. eine 2 Punkte-Verbesserung der NAS mit mind. 1-Punkt-Verbesserung der ballonalen oder lobulären Entzündung und mind. 1-Punkt-Verbesserung der Fibrose. • Eine Verbesserung jeder histologischen NAS-Komponente (Ballonbildung, Entzündung, Steatose) um mind. 1 Punkt oder eine Verbesserung um mind. 1 Punkt sowohl bei der Ballonbildung als auch bei der Entzündung mit einem MRI-PDFF-Ansprechen ($\geq 30\%$ relative Fettreduktion) in Woche 16 oder in Woche 52, wenn in Woche 16 keine Daten vorliegen. • Die Auflösung der Fibrose (Reduktion auf F0). • Ein 2-stufiges Fibrosereagieren (eine ≥ 2-Punkte-Reduktion der Fibrose bei Patienten ohne Verschlechterung der NAS) bei Patienten mit einer Baselinefibrose von F2 oder schwerer. • Ein Kombination aus NASH-Resolution-Responder und Fibrosis Responder. • Keine Verschlechterung der Fibrose, definiert als ein Fortschreiten ≥ 1 Stufe (bei F1B-Patienten galt ein Wechsel zu F2 nicht als Verschlechterung; diese Analyse schließt Patienten aus, die erneut behandelt wurden). 2. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit jedem Score für die NAS-Komponenten (Ballonbildung, Entzündung und Steatose) und mit jedem Fibrorestadium in Woche 52 nach Pathologen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Die absolute Veränderung und die prozentuale Veränderung des MRI-PDFF vom Baselinewert bis Woche 52 bei Patienten mit einem MRI-PDFF von $\geq 8\%$ am Baselinewert. 4. Der Anteil der Patienten in Woche 16 und Woche 52 mit einer relativen Verringerung der MRI-PDFF um $\geq 30\%$ oder $\geq 50\%$ (einschließlich aller Patienten, bei denen die MRI-PDFF zu Beginn der Studie gemessen wurde). 5. Die absolute Veränderung der Leberparameter vom Baselinewert bis Woche 48, einschließlich ALT, AST und GGT bei Patienten mit einem Baselinewert von ALT ≥ 30 IU/L. 6. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Woche 24 und Woche 52 bei direkt gemessenem LDL-C (mit Ausnahme von Woche 24, da dies der wichtigste sekundäre Endpunkt ist), ApoB, TG bei Patienten mit Baselinewert TG > 150 mg/dl, ApoCIII, Nicht-HDL-C und Lp (a) bei Patienten mit Baselinewert Lp (a) > 10 nmol/l. 7. Die absolute Veränderung gegenüber dem Baselinewert des direkt gemessenen LDL-C bei Patienten mit einem Baselinewert von LDL-C ≥ 100 mg/dl, ApoB, ApoB bei Patienten mit einem Baselinewert von LDL-C ≥ 100 mg/dl, TG bei Patienten mit Baselinewert von TG > 150 mg/dl, Lp (a) bei Patienten mit Baselinewert von Lp (a) > 10 nmol/l. 8. Anteil der Patienten in Woche 24 und Woche 52 mit direkt gemessenem LDL-C > 100 mg/dl zu Studienbeginn, die < 100 mg/dl erreichen. 9. Anteil der Patienten in Woche 24 und Woche 52 mit einem direkt gemessenen LDL-C-Wert von > 70 mg/dl zu Beginn der Studie, die einen Wert von < 70 mg/dl erreichen. 10. Die absolute Veränderung von HDL-C, ApoCIII und Lipoproteinpartikeln gegenüber dem Baselinewert in Woche 24 und Woche 52. 11. Die absolute Veränderung und die prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 52 bei den MASH-Biomarkern für Entzündung und Fibrose, einschließlich reverses T3, CK-18, PRO-C3 (Baseline ≥ 36 ng/ml) und ELF-Test mit 3 direkten Komponenten (ELF Baseline ≥ 9.8; PIIINP) ≥ 9 µg/l; TIMP-1 ≥ 240 µg/l; HA ≥ 50 µg/l). 12. Die absolute Veränderung vom Baselinewert bis Woche 52 für NAFLD/NASH CLDQ, SF-LDQOL und WPAI-NASH (QOL-Bewertungen). 13. Der Anteil der Patienten mit einem Baselinewert von $\geq 2,9$ kPa, die serielle (Baselinewert und mind. einen der folgenden Werte, Woche 16, Woche 52) MRE mit einer Senkung von $\geq 19\%$ gegenüber dem Baselinewert und der Anteil mit einem Anstieg von $\geq 19\%$ gegenüber dem Baselinewert erhalten. F3, F1B und F2 werden separat bewertet. 14. Der Anteil der Patienten, die serielle (Baseline und Woche 52) FibroScan mit $\geq 25\%$ und $\geq 30\%$ Reduktion gegenüber dem Baselinewert im FibroScan VCTE an jedem F3, F1B und F2 erhalten, wird separat bewertet. 15. Die absolute Veränderung des FibroScan CAP gegenüber dem Baselinewert in Woche 52.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		16. Die prozentuale Veränderung des Lebertumors von Baseline zu Woche 16 und Woche 52 bei Patienten mit Baseline-MRI-PDFF und mind. einem MRI-PDFF nach Baseline <u>54-Monats-Analyse</u> Zusätzlich zu den unten aufgeführten Endpunkten werden ausgewählte Endpunkte aus der Analyse der Woche 52, wie z. B. die primären und wichtigen sekundären Endpunkte, während der Analyse des Monats 54 erneut durchgeführt. <u>Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit</u> Zeit bis zum Auftreten eines diagnostizierten Composite Clinical-Outcome-Ereignisses. <u>Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit</u> 1. Verteilung der einzelnen Ereignistypen bei Patienten, bei denen ein zusammengesetztes klinisches Ereignis auftrat. 2. Anteil der Patienten, die in Monat 54 jedes der unten genannten Kriterien erfüllen (sofern nicht anders angegeben): 3. NASH-Resolution-Responder in Monat 54. 4. Fibrose-Responder. 5. Mind. eine 2 Punkte-Verbesserung bei NAS mit mind. 1 Punkt-Verbesserung bei Ballonbildung oder lobulärer Entzündung ohne Verschlechterung der Fibrose. 6. Mind. eine 2 Punkte-Verbesserung bei NAS mit mind. 1 Punkt-Verbesserung bei Ballonbildung oder lobulärer Entzündung und mind. eine 1 Punkt-Verbesserung bei Fibrose. 7. Eine Verbesserung jeder histologischen NAS-Komponente (Ballonbildung, Entzündung, Steatose) um mind. einen Punkt; oder eine Verbesserung um mind. einen Punkt sowohl bei der Ballonbildung als auch bei der Entzündung mit einer MRI-PDFF-Antwort ($\geq 30\%$ relative Fettreduktion) in Monat 54 oder Monat 36, wenn in Monat 54 keine MRI-PDFF-Daten vorliegen. 8. Die Auflösung der Fibrose (Reduktion auf F0). 9. Ein 2-stufiges Fibrose-Responder (eine ≥ 2-Punkte-Reduktion der Fibrose bei Patienten ohne Verschlechterung der NAS) bei Patienten mit Baselinefibrose F2 oder schwerer. 10. Eine Kombination aus NASH-Resolution-Responder und Fibrosis Responder. 11. Keine Verschlechterung der Fibrose, definiert als jede Progression ≥ 1 Stufe (bei F1B-Patienten gilt ein Wechsel zu F2 nicht als Verschlechterung). 12. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit jedem Score für die NAS-Komponenten (Ballonbildung, Entzündung und Steatose) und mit jedem Fibrotestadium in Monat 54. 13. Die absolute und prozentuale Veränderung des MRI-PDFF von der Baselinesituation bis Monat 54 bei Patienten mit einem MRI-PDFF-Wert von $\geq 8\%$ bei der Baselinesituation. 14. Der Anteil der Patienten in Monat 54 mit einer relativen Verringerung der MRI-PDFF um $\geq 30\%$ oder $\geq 50\%$ (einschließlich aller Patienten, bei denen die MRI-PDFF zu Beginn der Studie gemessen wurde). 15. Die absolute Veränderung und die prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 48 und Monat 54 bei den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Leberparametern, einschließlich ALT, AST und GGT bei Patienten mit Baseline ALT ≥ 30 IU/L/ml. 16. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Monat 54 bei direkt gemessenem LDL-C, ApoB, TG bei Patienten mit Baselinewert TG > 150 mg/dl, ApoCIII, Nicht-HDL-C und Lp (a) bei Patienten mit Baselinewert Lp (a) > 10 nmol/l. 17. Die absolute Veränderung gegenüber dem Baselinewert des direkt gemessenen LDL-C bei Patienten mit einem Baselinewert von LDL-C ≥ 100 mg/dl, ApoB, ApoB bei Patienten mit einem Baselinewert von LDL-C ≥ 100 mg/dl, TG bei Patienten mit Baselinewert von TG > 150 mg/dl, Lp (a) bei Patienten mit Baselinewert von Lp (a) > 10 nmol/l. 18. Anteil der Patienten im Monat 54 mit direkt gemessenem LDL-C > 100 mg/dl bei Baseline, die < 100 mg/dl erreichen. 19. Anteil der Patienten mit einem direkt gemessenen LDL-C-Wert von > 70 mg/dl zu Beginn des Monats 54, die einen Wert von < 70 mg/dl erreichen. 20. Die absolute Veränderung von HDL-C, ApoCIII und Lipoproteinpartikeln gegenüber dem Baselinewert in Monat 54. 21. Die absolute Veränderung und die prozentuale Veränderung von Baseline bis Monat 54 bei den MASH-Biomarkern für Entzündung und Fibrose, einschließlich rT3, CK-18, PRO-C3 (Baseline ≥ 36 ng/ml) und ELF-Test mit 3 direkten Komponenten (ELF Baseline ≥ 9.8; PIIINP) ≥ 9 μg/l; TIMP-1 ≥ 240 μg/l; HA ≥ 50 μg/l). 22. Die absolute Veränderung vom Baselinewert bis Monat 54 für NAFLD/NASH CLDQ, SF-LDQOL und WPAI-NASH (QOL-Bewertungen). 23. Der Anteil der Patienten mit einem MRE-Wert von $\geq 2,9$ kPa zu Beginn der Studie, die serielle MRE-Werte (zu Beginn der Studie und in Monat 54) mit einem Rückgang von ≥ 19 % gegenüber dem Baselinewert erhalten haben, sowie der Anteil der Patienten mit einem Anstieg von ≥ 19 % gegenüber dem Baselinewert. Wenn Monat 54 nicht verfügbar ist, kann Woche 52 oder Monat 36 ersetzt werden. F3, F1B und F2 werden separat bewertet. 24. Anteil der Patienten, die eine FibroScan-Serienuntersuchung (Baseline und Monat 54) erhalten haben und bei denen die FibroScan-VCTE im Laufe der Zeit um ≥ 25 % und ≥ 30 % gegenüber der Baseline gesunken ist. Bei Patienten ohne FibroScan aus Monat 54 kann ein FibroScan aus dem letzten Jahr verwendet werden. F3, F1B und F2 werden separat bewertet. 25. Die absolute Veränderung des FibroScan CAP gegenüber dem Baselinewert in Monat 54. Bei Patienten, bei denen kein FibroScan im Monat 54 vorliegt, kann ein FibroScan aus dem letzten vorangegangenen Jahr als Ersatz herangezogen werden. 26. Die prozentuale Veränderung des Lebervolumens im Vergleich zum Baselinewert in Monat 54 bei Patienten mit MRI-PDFF im Baselinewert und mind. einem MRI-PDFF nach dem Baselinewert. Wenn Monat 54 nicht verfügbar ist, kann das jüngste Vorjahr (d. h. Monat 36) als Ersatz herangezogen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		27. Zeit bis zum Auftreten eines modifizierten adjudizierten zusammengesetzten klinischen Ergebnisses vom Typ 1. Das modifizierte zusammengesetzte klinische Ergebnis vom Typ 1 setzt sich zusammen aus Lebertransplantation und signifikanten hepatischen Ereignissen (einschließlich hepatischer Dekompensationsereignisse [Aszites, Enzephalopathie oder Varizenblutung] und Anstieg des MELD-Wertes von < 12 auf ≥ 15). Anmerkung: Das modifizierte zusammengesetzte klinische Ergebnis schließt Zirrhose bei Leberbiopsie nicht als Ereignis ein. Sicherheitsendpunkte 1. Anzahl und Verteilung der unerwünschten Ereignisse über 54 Monate, mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: • MACE Ereignisse, inklusive Herztod, Myokardinfarkt und Schlaganfall • Kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Herzversagen, dringende Stentimplantationen und instabile Angina pectoris. 2. Absolute und prozentuale Veränderung der Leberenzyme (ALT, AST und GGT) von Baseline zu Monat 54. 3. Beobachtete Werte und Veränderungen gegenüber Baseline bei Sicherheitslaboruntersuchungen, wobei die folgenden Punkte von besonderem Interesse sind: • Marker für Insulinresistenz und Glukosehomöostase wie Adiponectin, HOMA-IR, HbA1c, Glukose und Insulin • Marker für die Leberfunktionen inklusive MELD, Albumin, ALP, direktes und gesamtes Bilirubin, INR • Weitere Marker für Entzündung und Fibrose: inklusive, aber nicht limitiert auf hsCRP und Komponenten des ELF 4. Beobachtete Werte und Veränderungen gegenüber Baseline der Vitalparameter, von denen die folgenden von besonderem Interesse sind: • Körpergewicht und BMI • Systolischer und diastolischer Blutdruck • Herzfrequenz, gemessen durch ein EKG 5. Beobachtete Werte und Veränderungen gegenüber Baseline in einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In die Studie sollten 2.000 Patienten aufgenommen werden. Die Berechnungen der Stichprobengröße wurden auf der Grundlage des ursprünglichen Studiendesigns durchgeführt. Primärer Endpunkt – NASH Resolution Response at Week 52 Die erforderliche Stichprobengröße wurde anhand eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests (CMH) mit ($\alpha = 0,01$) geschätzt, um eine 95 % Power für jede Resmetirom-Dosis gegenüber Placebo zu erreichen. Es wurde eine Ansprechrate von 8 % für Placebo sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Ansprechrate von 22 % für Resmetirom (für beide Dosierungen) angenommen. Die angenommenen Ansprechraten für Placebo und Resmetirom basierten (konservativ) auf den Ergebnisse der Studie MGL-3196-05. Es wurde davon ausgegangen, dass bis zu 10 % der Patienten die Studie vor der Leberbiopsie in Woche 52 abbrechen werden (obwohl eine Leberbiopsie bei der vorzeitigen Beendigung der Studie erfolgen kann); Patienten mit einer fehlenden Biopsie in Woche 52 sollten als Non-Responder gezählt werden. Die Ansprechraten, bereinigt um Patienten, die die Studie abbrechen, betrugen 7,2 % für die Placebogruppe und 19,8 % für jede Resmetirom-Dosisgruppe. Um die angestrebte Power zu erreichen, waren mind 780 Patienten insgesamt erforderlich (260 in jedem Arm). Primärer Endpunkt – “Time to Composite Clinical Outcome Event” Für die primäre Analyse am Ende der Studie über die Zeit bis zum Auftreten eines zusammengesetzten klinischen Ergebnisses ist eine Stichprobengröße von N = 1.563 Patienten (523 pro Behandlungsarm) mit Fibrotestadium F1B, F2 oder F3 erforderlich. Der Stichprobenumfang wurde anhand eines 1-seitigen Log-Rank-Tests auf dem Niveau $\alpha = 0,005$ mit mind. 90 % Power und einem angenommenen Hazard Ratio von 0,5 für die Prüfung jeder Resmetirom-Dosis im Vergleich zu Placebo geschätzt; für jeden Dosisvergleich mit Placebo waren 129 Ereignisse (84 Placebo 45 Resmetirom) erforderlich, um mind. 90 % Power zu erreichen; insgesamt also 174 Ereignisse. Es war eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit und Nutzlosigkeit nach der Methode von Lan DeMets mit O'Brien Fleming-Grenzen geplant. Die Zwischenanalyse wird durchgeführt, wenn insgesamt 110 Ereignisse in der Studie aufgetreten sind. Szenarien für den Zeitpunkt, zu dem 200 Ereignisse zu erwarten sind (dies ermöglicht einen Puffer für den Fall, dass die Ereignisse langsamer als erwartet auftreten), basieren auf einer kontinuierlichen, gleichmäßigen Aufnahme von 50 und 75 Patienten pro Monat und einer kumulativen ereignisfreien Dropout-Rate von 10 % nach einem Jahr und 30 % nach 54 Monaten. Piecewise Hazards wurden verwendet, um zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der Ereignisse aus den geplanten Biopsien nach 12 und 54 Monaten stammt, wobei eine kumulative Ereignisrate von etwa 30 % nach 54 Monaten im Kontrollarm angenommen wurde. Sollte sich herausstellen, dass die geplanten 174 Ereignisse nicht zu dem Zeitpunkt eingetreten sind, an dem alle Patienten 54 Monate erreicht haben, wird die FDA konsultiert, bevor die Datenbank gesperrt und eine Analyse durchgeführt wird. <u>Finale Primäranalyse Primärer Endpunkt</u> Für die finale Analyse des primären Endpunkts „Time to Composite Clinical Outcome Event“ ist eine Stichprobengröße von N = 1.701 Patienten (567 pro Behandlungsarm) mit Fibrotestadium F2 oder F3 erforderlich. Der Stichprobenumfang wurde anhand eines einseitigen Log-Rank-Tests ($\alpha = 0,005$) mit 90 % Power und einem angenommenen Hazard Ratio von 0,5 für den Test jeder Resmetirom-Dosis im Vergleich zu Placebo geschätzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Analysezeitpunkte Es ist eine Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Vergeblichkeit nach der Methode von Lan DeMets mit O'Brien Fleming-Grenzen geplant. Die Zwischenanalyse wird durchgeführt, wenn insgesamt 110 Ereignisse in der Studie aufgetreten sind. <u>Interimsanalysen</u> Es sind zwei Interimsanalysen gemäß Studienprotokoll geplant. Die erste Interimsanalyse wird nach 52 Wochen durchgeführt, nachdem alle Probanden mit einem Randomisierungsdatum am oder vor dem 31. Juli 2021 entweder das Ende der Woche 52 erreicht oder die Studie vorzeitig beendet haben. Die erste Interimsanalyse beinhaltet den ersten primären Endpunkt „NASH Resolution Response at Week 52“. Es werden alle prädefinierten Endpunkte analysiert. Die Analyse wird von einem unverblindeten Team durchgeführt, welches nicht anderweitig in die Studie involviert ist, um die Verblindung bis Monat 54 aufrecht zu erhalten. Die zweite Interimsanalyse des endgültigen primären Endpunkts (Zeit bis zum Auftreten eines „Composite Clinical Outcome Events“) wird durchgeführt, wenn 110 Composite Clinical Outcome Ereignisse eingetreten sind. Es werden ebenfalls alle prädefinierten Endpunkte analysiert. Die Analyse wird auch von einem unverblindeten Team durchgeführt, welches nicht anderweitig in die Studie involviert ist und vom DMC überwacht wird. Patienten, bei denen in einer dieser beiden Interimsanalysen ein „Composite Clinical Outcome Event“ festgestellt wurde, haben anschließend die Möglichkeit in die OL-Phase der Studie zu übergehen und die aktive Substanz Resmetirom entweder neu zu bekommen (Kontrollarm) oder weiter zu erhalten (Resmetirom-Arm). <u>Finale Analyse</u> Die finale primäre Analyse für den Endpunkt „Composite Clinical Outcome Event“ findet statt, wenn alle Patienten die für sie vorgesehene Biopsie in Monat 54 durchlaufen haben (oder anderweitig früher aus der Studie ausgeschieden sind). Alle Daten aller F2- und F3-Patienten werden in die finale Primäranalyse zur Wirksamkeit einbezogen. Die Daten der Hochrisikopatienten F1A/F1C und F1B werden für alle Endpunkte als explorative Analysen statistisch ausgewertet. Bis zum Durchlaufen der Biopsie des letzten Patienten bleiben alle Studienteilnehmer verblindet. Vorzeitiger Studienabbruch Die Patienten schließen die Studie ab, wenn sie die Visite in Monat 54 und die 28-Tage-Follow-up-Visite gemäß Protokollanforderungen absolvieren. Patienten, die die Studie vor Monat 54 abbrechen, werden vorzeitig aus der Studie entlassen und nehmen an der 28-Tage-Nachbeobachtung und der 3-Monats-Nachbeobachtung teil, es sei denn, sie ziehen ihre Einwilligung dazu zurück. Die folgenden Gründe können u. a. gemäß Studienprotokoll zu einem vorzeitigen Studienabbruch von einem Studienteilnehmer führen: • Composite Clinical Outcome Event, das vom EAC entschieden wird und bei dem sich der Patient entscheidet, nicht in die OL Phase der Studie mit aktiver Behandlung überzugehen oder das Composite Clinical Outcome Event tritt vor der Woche 52 ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Unerwünschtes Ereignis und schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis • Protokollabweichung • Studienabbruch durch Sponsor oder regulatorische Behörde • Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten (anderer Grund als unerwünschtes Ereignis) • Ermessen des Prüfarztes (anderer Grund als unerwünschtes Ereignis) • „Lost to follow-up“ • Andere
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte computergesteuert über ein IXRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 • Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand der Kriterien Typ 2 Diabetes (ja/nein) und Fibrosestadium (1, 2 oder 3), basierend auf dem Ergebnis der Fibrosestadien-Biopsie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte computergestützt mit einem IXRS. Die Studienteilnehmer und das Personal des Prüfzentrums, das das Studienmedikament verabreicht und die klinischen Beurteilungen an den Patienten vornimmt, werden hinsichtlich der Zuordnung der einzelnen Patienten zur Behandlung (Resmetirom oder Placebo) verblindet sein. Ausgewählte Personen, die zur Erleichterung von Arbeitsabläufen (z. B. zur Vorbereitung von DMC-Materialien) nicht verblindet werden, sind nicht an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse verschiedener Labortests, die im Laborhandbuch definiert sind (z. B. SHBG, Lipide, FT4), werden gegenüber dem Studienpersonal und den Prüfarzten während der Studie verblindet, um die Verblindung zu wahren. In einem Verblindungsplan wird genau festgelegt, wie die Verblindung während der gesamten Studie aufrechterhalten werden soll. Die Primäranalyse in Woche 52 wird von einem unverblindeten Team durchgeführt. Das Team besteht aus Vertretern des Sponsors und des klinischen Forschungsinstituts, die zum Zeitpunkt der 52-Wochen-Analyse nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt sind. Die Meldung von SUE, die die Kriterien für eine sofortige Meldung erfüllen, wird ebenfalls vom Pharmakovigilanz-Team verwaltet, um die Verblindung des übrigen Studienteams aufrechtzuerhalten. Die Verblindung der Behandlungszuweisung ist entscheidend für die Integrität der Studie. Im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft bei einer einzelnen Patientin, bei der die Kenntnis des Studienmedikaments für die Behandlung der Patientin von entscheidender Bedeutung ist, kann die Verblindung für diese Patientin vom Prüfarzt während der Studie aufgehoben werden. Die Sicherheit des Probanden hat Vorrang bei der Entscheidung, ob eine Behandlungszuweisung während der Studie entblindet werden sollte. Die Methode zur Entblindung für diese Studie ist das IXRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Informationen darüber, wie die Verblindung im Notfall aufgehoben werden kann, finden sich im IXRS-Handbuch.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch ein IXRS computergestützt gemäß Randomisierungsschema durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet Resmetirom und die dazu passenden Placebotabletten waren in identischen Blisterpackungen verpackt, Die Studienpatienten und das Personal des Prüfzentrums, das das Studienmedikament verabreichte und die klinischen Beurteilungen an den Patienten vornahm, sind gegenüber den einzelnen Patienten hinsichtlich der Behandlungszuweisung (Resmetirom oder Placebo) verblindet. Ausgewählte Personen, die zur Erleichterung von Arbeitsabläufen (z. B. zur Vorbereitung von DMC-Materialien) nicht verblindet sind, wurden nicht in die Studie einbezogen. In Notfällen kann die Verblindung der Prüfarzte bezüglich der Randomisierung der Studienteilnehmer in einen der beiden Behandlungsarme aufgehoben werden, sofern diese Information für die klinische Behandlung oder das Wohlergehen des Studienteilnehmers dringend erforderlich war. Die Sicherheit des Probanden hat Vorrang bei der Entscheidung, ob eine Behandlungszuweisung während der Studie entblindet werden soll. Wenn möglich soll der Prüfarzt den medizinischen Monitor oder den Leiter des klinischen Programms vorab über die Aufhebung der Verblindung informieren. Die Entblindung erfolgte über das IXRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebotablette ist visuell identisch mit der entsprechenden Resmetirom-Tablette.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysesets <u>Intent-to-Treat (ITT)-Population</u> Die ITT-Population umfasst alle Patienten mit Fibrosestadien F2 und F3, die in die Studie randomisiert wurden. Die Behandlungsgruppen wurden durch die randomisierte Zuweisung (einschließlich der Dosis) definiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. <u>Safety-Population</u> Die Safety-Population umfasst alle F1B-, F2- und F3-Patienten in der ITT-Population, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Behandlungszuweisung erfolgte anhand der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		tatsächlichen Behandlung an Tag 1. Diese Population wird für alle Sicherheitsanalysen herangezogen. Ausgewählte Sicherheitszusammenfassungen, einschließlich aller Zusammenfassungen von Nebenwirkungen, werden für alle behandelten Patienten vorgelegt, unabhängig vom Fibrosestadium bei Studienbeginn. Anmerkung: Die Sicherheit für F1 A/C-Patienten wird separat als explorative Analyse dargestellt. <u>Modified Intent-to-treat (mITT)-Population</u> Die mITT umfasst alle F1B-, F2- und F3-Patienten, die in die Studie randomisiert wurden. Die Behandlungsgruppen wurden durch die randomisierte Zuweisung (einschließlich der Dosis) definiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die mITT-Population wurde für die primäre Wirksamkeitsanalyse im Monat 54 und alle anderen Analysen zur Wirksamkeit im Monat 54, die nicht auf Leberbiopsien basieren. <u>Week 52 Modified Intent-to-Treat (mITT-W52)-Population</u> Die mITT-W52-Population umfasst alle Patienten der mITT-Population, die am oder vor dem 31. Juli 2021 randomisiert wurden. Die Behandlungsgruppen wurden durch die randomisierte Zuweisung (einschließlich der Dosis) definiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die mITT-W52-Population wurde für alle Wirksamkeitsanalysen in Woche 52 verwendet, die nicht auf Leberbiopsien basieren. <u>Leberbiopsie modifizierte Intent-to-Treat (mITT-LB)-Population</u> Leberbiopsiedaten, die in Woche 52 oder Monat 54 fehlen, weil Patienten die Studie aus Gründen, die mit der COVID-19-Pandemie zusammenhängen, abgebrochen haben, werden als völlig zufällig fehlende Daten betrachtet, und solche Patienten werden von Wirksamkeitsanalysen, die auf Leberbiopsien basieren, ausgeschlossen. Die Gründe für den Studienabbruch wurden gründlich überprüft, und es wurde festgestellt, ob ein Patient die Studie aufgrund der COVID-19-Pandemie abgebrochen hat, bevor die Datenbank gesperrt und die Verblindung der Studie für die Analyse aufgehoben wurde. Patienten, bei denen ein klinisches Ereignis auftrat, wurden nicht als Abbruch aufgrund der COVID-19-Pandemie betrachtet. Die mITT-LB in Woche 52 (mITT-LB-W52) ist die Subgruppe der mITT-W52-Population, die keine Patienten umfasst, bei denen eine Biopsie in Woche 52 aufgrund der COVID-19-Pandemie fehlte, was zu einem Studienabbruch und/oder der Unfähigkeit oder Verzögerung (außerhalb des Biopsiefensters) bei der Entnahme der Biopsie in Woche 52 führte. Die mITT-LB-W52-Population wird für alle Wirksamkeitsanalysen in Woche 52 verwendet, die auf Leberbiopsien beruhen, einschließlich der dualen primären Endpunkte. Die mITT-LB-Population ist die Subgruppe der mITT-Population, die keine Patienten enthält, bei denen eine Leberbiopsie in Monat 54 aufgrund eines Studienabbruchs wegen der COVID-19-Pandemie ausfällt. Die mITT-LB-Population wird für alle Wirksamkeitsanalysen im Monat 54 verwendet, die auf Leberbiopsien beruhen. <u>Paired Liver Biopsy (PLB)-Population</u> Die PLB-Population der Woche 52 (PLB-W52) umfasst alle Patienten der mITT-W52-Population, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben, bei denen eine Leberbiopsie zu Beginn der Studie durchgeführt wurde und die die Visite der Woche 52 mit einer akzeptablen Leberbiopsie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		abgeschlossen haben. Die PLB-Population des Monats 54 (PLB-M54) umfasst alle Patienten der mITT-Population, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben, bei denen eine Leberbiopsie zu Beginn der Studie durchgeführt wurde und bei denen eine akzeptable Leberbiopsie zum Abschluss der Untersuchung im Monat 54 vorliegt. <u>Per Protocol (PP)-Population</u> Die PP-Population der Woche 52 nach Protokoll (PP-W52) umfasst alle Patienten in der PLB-W52-Population, bei denen keine Protokollabweichungen vorliegen, die die Interpretierbarkeit ihrer Daten erheblich beeinträchtigen, wie beim BDRM vor der Datenbanksperre festgestellt wurde. Wenn die PP-W52-Population um mehr als 10 % von der mITT-W52-Population abweicht, werden ausgewählte Analysen (einschließlich der primären und wichtigen sekundären Endpunkte) aus der Woche 52-Analyse an der PP-W52-Population als unterstützende/Sensitivitätsanalyse wiederholt. Die Population für Monat 54 gemäß Protokoll (PP-M54) umfasst alle Patienten in der PLB-M54-Population, bei denen keine Protokollabweichungen vorliegen, die die Interpretierbarkeit ihrer Daten erheblich beeinträchtigen, wie auf der BDRM vor der Datenbanksperre festgestellt wurde. Wenn die PP-M54-Population um mehr als 10 % von der mITT-Population abweicht, werden ausgewählte Analysen (einschließlich der primären und wichtigen sekundären Endpunkte) aus der Monat-54-Analyse als Sensitivitätsanalyse mit der PP-M54-Population wiederholt. Allgemeine Methoden • Sofern nicht anders angegeben, werden Zusammenfassungen für jede Behandlung, einschließlich der Dosierung, und für die Gesamtbehandlung dargestellt • Kontinuierliche Variablen werden mit der Anzahl der Beobachtungen (n), dem Mittelwert, der Standardabweichung (SD), dem Median, dem Minimum und dem Maximum zusammengefasst. Kategoriale Variablen werden anhand der Anzahl der Beobachtungen (n), der Häufigkeit und des Prozentsatzes der Patienten zusammengefasst. • Alle relevanten Patientendaten werden in die Auflistung aufgenommen. Alle Patienten, die in die Datenbank eingegeben werden, werden in die Auflistung der Patientendaten aufgenommen (erfasste Population). • Liegen bei einem bestimmter Visite nach der Baseline mehrere Ergebnisse vor, wird das zuerst erhobene Ergebnis verwendet. • Die Analyse in Woche 52 wird nur für die Patienten durchgeführt, die am oder vor dem 31. Juli 2021 randomisiert wurden. • Für die Bewertung der Verbesserung oder Verschlechterung der Fibrose gelten, sofern nicht anders angegeben, die folgenden Konventionen: ○ Eine Veränderung von F1B zu F2 wird nicht als Verschlechterung der Fibrose angesehen. ○ Eine Veränderung von F1B zu F1A oder F1C gilt nicht als Verbesserung der Fibrose. Eine Veränderung von F2 zu F1B gilt nicht als Verbesserung der Fibrose. Eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung von F2 zu F1A oder F1C gilt jedoch als eine Verbesserung der Fibrose um eine Stufe. ○ Eine Veränderung von F1B, F1A oder F1C zu F0 wird als eine Verbesserung der Fibrose um eine Stufe angesehen. Primäre Endpunkte <u>Primäre Analyse: NASH Resolution Response in Woche 52</u> • Der Anteil der Patienten mit einem NASH-Resolution Response in jeder Resmetirom-Dosisgruppe wird mit Placebo verglichen, wobei eine Analyse des relativen Risikos anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel-χ^2-Tests durchgeführt wird, der nach dem T2D-Baselinestatus (Vorhandensein/Abwesenheit) und dem Fibrotestadium (2 oder 3) stratifiziert ist. • Die Analyse erfolgt in der Woche 52 Population. • Patienten ohne Biopsie Daten in Woche 52 aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs oder aus anderen Gründen werden als Non-Responder gezählt. • Sensitivitätsanalysen werden zur Belegung der Robustheit der Non-Responder Imputationen für fehlende Werte durchgeführt. • Es werden separate Analysen durchgeführt, um jede Resmetirom-Dosis mit Placebo zu vergleichen. Entsprechende Werte für das relative Risiko werden zusammen mit 95 %-KIs angegeben. <u>Finale primäre Analyse: Time to Composite Clinical Outcome Events in Monat 54</u> • Die Analyse wird als Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse) durchgeführt • Die Analyse wird von einem verblindeten Komitee ausgewertet • Die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignisses in der ITT-Population wird für alle F2- und F3-Patienten zwischen den beiden Resmetirom-Dosisgruppen (80 mg und 100 mg) und Placebo unter Verwendung des stratifizierten Log-Rank-Tests entsprechend der Randomisierungsstrata verglichen. Für den Vergleich jeder Resmetirom-Dosierung werden Patienten, bei denen kein Ereignis auftrat, werden am Tag der Biopsie in Monat 54 oder am letzten Tag, an dem sie bekanntermaßen ereignisfrei waren, zensiert. • Die Schätzung der Hazard Ratio und der entsprechenden 95 %-KI wird mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells erstellt, das die Behandlung und die Baselinestratifikationsfaktoren in das Modell einbezieht. Das Überleben für jeden Arm wird anhand von Kaplan-Meier-Kurven zusammengefasst und anhand der Überlebenswahrscheinlichkeit in ausgewählten Intervallen (z. B. 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 und 54 Monate) zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI für die Schätzungen beschrieben. Da Biopsien nur zweimal nach der Behandlung durchgeführt werden, wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Auswirkungen potenziell informativer fehlender Daten zu bewerten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Die folgenden Subgruppenanalysen waren a priori definiert: • Region (USA vs. Nicht-USA) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Gewicht (> 200 lbs vs. ≥ 200 lbs) • BMI (< 35 vs. ≥ 35) • Diabetes Status zu Baseline (Diabetes zu Baseline vs. kein Diabetes zu Baseline) • Fibrorestadium zu Baseline (F1B vs. F2 vs. F3, vs. F2 und F3 kombiniert; zusätzliche Analyse von F1A/F1C, sofern eine ausreichend große Anzahl dieser Patienten vorliegt) • Anwendung von GLP-1-Analoga zu Baseline (behandelt mit GLP-1-Analoga vs. nicht behandelt mit GLP-1-Analoga) • Anwendung von T4 zu Baseline (ja vs. nein) • Gewichtsveränderung (≥ 5 % Gewichtsverlust vs. ≥ 5 % Gewichtszunahme) • Prozentuale Veränderung zu Baseline in SHBG an Woche 52 für die Woche 52 Analyse (Resmetirom-Patienten mit ≥ 120 % CFB vs. Resmetirom-Patienten mit < 120 % CFB) • Reduktion des MRI-PDFF in Woche 16 (Resmetirom-Patienten mit ≥ 30 % Reduktion vs. Resmetirom-Patienten mit < 30 % Reduktion) • Genetischer MASH-SNP (ja vs. nein), einschließlich genetischer Veränderungen von <i>PNPLA3</i>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe im Anschluss an diese Tabelle (Abbildung 4-45)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Resmetirom 80 mg a) 352 b) 352 c) 316 Resmetirom 100 mg a) 349 b) 349 c) 321 Placebo a) 349 b) 349 c) 318

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 31. Juli 2022 Resmetirom-Arm 80 mg (n = 352) <u>Behandlungsabbruch vor Woche 52: n = 58</u> • UE: n = 21 • Abweichungen vom Protokoll: n = 0 • Abbruch der Studie durch den Sponsor: n = 0 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 21 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 1 • Lost to Follow-up: n = 14 • Andere: n = 1 <u>Vollständiger Studienabbruch vor Woche 52: n = 48</u> • UE: n = 10 • Abweichungen vom Protokoll: n = 0 • Abbruch der Studie durch den Sponsor: n = 0 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 23 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 0 • Lost to Follow-up: n = 14 • Andere: n = 1 Resmetirom-Arm 100 mg (n = 349) <u>Behandlungsabbruch vor Woche 52: n = 71</u> • UE: n = 32 • Abweichungen vom Protokoll: n = 1 • Abbruch der Studie durch den Sponsor: n = 0 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 25 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 3 • Lost to Follow-up: n = 8 • Andere: n = 2 <u>Vollständiger Studienabbruch vor Woche 52: n = 63</u> • UE: n = 24 • Abweichungen vom Protokoll: n = 2 • Abbruch der Studie durch den Sponsor: n = 0 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 25 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 2 • Lost to Follow-up: n = 9 • Andere: n = 1 Kontrollarm (n = 349) <u>Behandlungsabbruch vor Woche 52: n = 42</u> • UE: n = 12 • Abweichungen vom Protokoll: n = 1 • Abbruch der Studie durch den Sponsor: n = 0 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 19

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 3 • Lost to Follow-up: n = 7 • Andere: n = 0 <u>Vollständiger Studienabbruch vor Woche 52: n= 38</u> • UE: n = 7 • Abweichungen vom Protokoll: n = 1 • Abbruch der Studie durch den Sponsor: n = 0 • Abbruch durch den Patienten (außer UE): n = 21 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 1 • Lost to Follow-up: n = 7 • Andere: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 20. Juni 2019 Studienstart: 28. März 2019 Interims-Datenschnitt: 31. Juli 2022 Datenschnitt für die FDA: 13. Januar 2023 Datum des Interims-Studienberichts: 20. Juni 2023 Voraussichtliches Studienende: Mai 2026
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

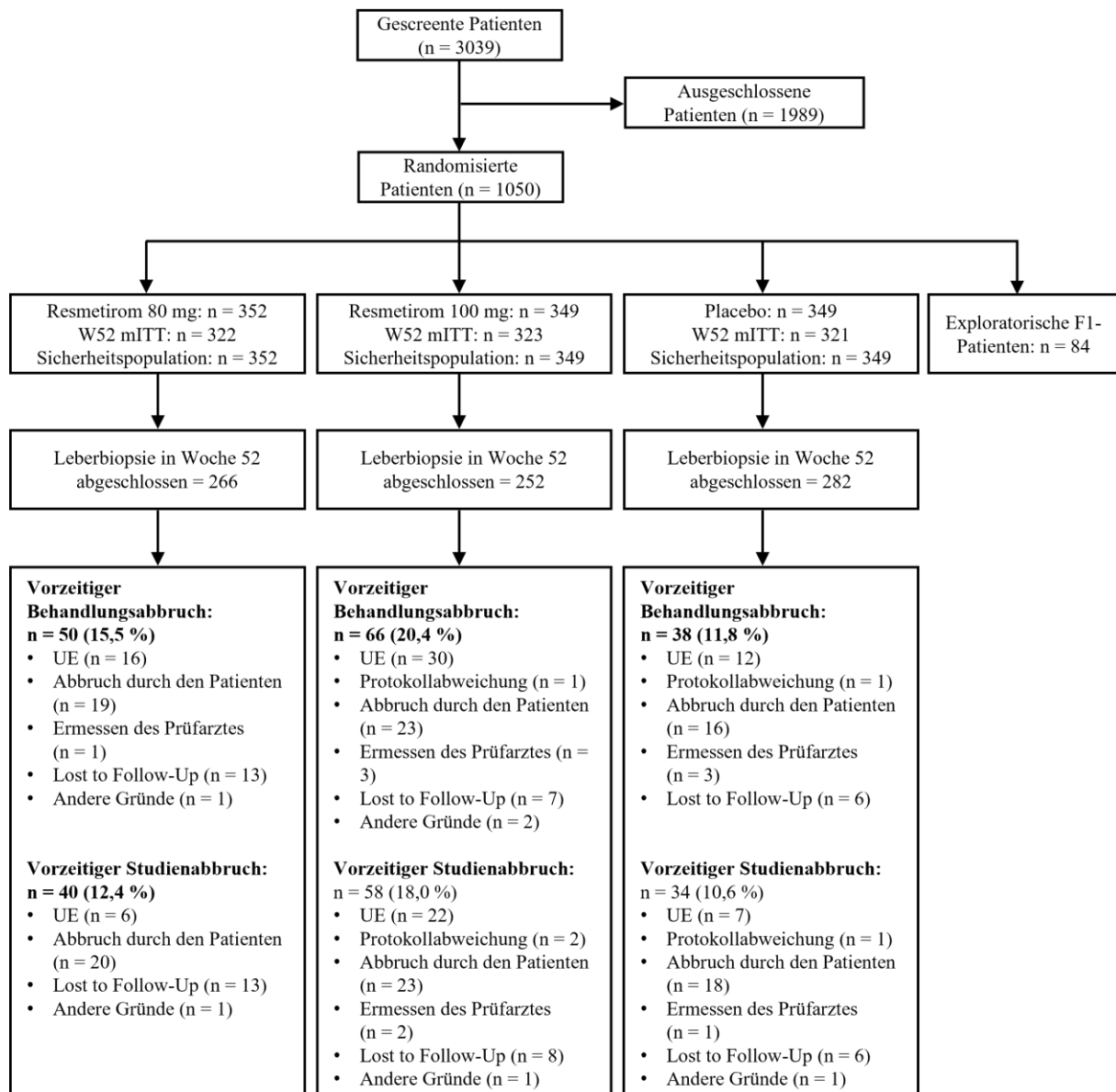


Abbildung 4-45: Darstellung des Patientenflusses in der Studie MAESTRO-NASH

Datenschnitt: 31. Juli 2022

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MGL-3196-05

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie MGL-3196-05 war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Resmetirom bei Patienten mit MASH.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1) Verblindung: doppelblind Design: zweiarmig, parallel, placebokontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: II Studienhorizont: 36 Wochen in der Hauptstudie + 36 Wochen in der Folgestudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die Änderungen in den folgenden Amendments dokumentiert: Amendment 1 (07. September 2016) - Die Behandlungsgruppen wurden von Placebo, 80 mg und 120 mg zu Placebo und 80 mg geändert - Entfernung von Nicht-LDL-C aus dem Lipidprofil und den sekundären Studienzielen. - Hinzufügung eines explorativen Ziels zur Korrelation der Reduktion des Leberfetts im MRI-PDFF nach 12 und 36 Wochen mit der Verbesserung oder Auflösung von NASH in der Leberbiopsie. - In Woche 2 wurden zusätzlich Nüchtern-PK-Messungen vor der Einnahme und 2, 4, 6 und 8 Stunden nach der Einnahme durchgeführt, um die AUC zu berechnen - Überarbeitung der Einschlusskriterien Nr. 4, Nr. 5, Nr. 7 und Nr. 8. - Zu den Ausschlusskriterien wurde hinzugefügt, dass, sofern nicht anders angegeben, Wiederholungstests in Absprache mit dem medizinischen Betreuer durchgeführt werden können (Synopse und Abschnitt 4.2) - Überarbeitung der Ausschlusskriterien Nr. 6, Nr. 10, Nr. 13, Nr. 14, Nr. 15, Nr. 21, Nr. 22 und Nr. 23 Amendment 2 (16. Dezember 2016) - Überarbeitung der Einschlusskriterien Nr. 4 und Nr. 5 - Überarbeitung der Ausschlusskriterien Nr. 9, Nr. 10, Nr. 11 - Änderungen in den klinischen Laborparametern einschließlich Aktualisierungen des Testplans: - Hinzufügung von rT3, Haptoglobin, Alpha-2-Makroglobulin, N-terminalem pro b-Typ natriuretischem Peptid, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein CIII und Ferritin;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Klarstellung, dass LDL-C sowohl direkt als auch berechnet ist; ○ Aktualisierung des Testplans für freies Testosteron, T4-bindendes Globulin, nicht veresterte Fettsäuren, Insulinresistenz im Fettgewebe und Adiponektin; ○ Entfernung von Resistin, Interleukin-1b, Interleukin-33m, Interleukin-6, Serum-Cluster der Differenzierung 163 und Tumornekrosefaktor Alpha; ○ Fasten-Lipidparameter bei Screening-Visite hinzugefügt; ○ Hinzufügung von Typ 1 Prokollagen N-terminalem Propeptid und C-terminalem Telopeptid zu Woche 12; ○ Entfernung von Resistin und Interleukin-6 aus den explorativen Zielen. Amendment 3 (11. Mai 2017) • Überarbeitung der Einschlusskriterien Nr. 2, Nr. 4, Nr. 5, Nr. 6, Nr. 7 und Nr. 8 • Überarbeitung des Ausschlusskriteriums Nr. 4, Nr. 5, Nr. 8, Nr. 9, Nr. 13 und Nr. 14 • Hinzugefügt wurde, dass die Resmetirom-Dosis in Woche 4 von 80 mg auf 40 mg gesenkt wird, wenn die AUCinf in Woche 2 > 11.000 (MGL-3196 und M1 kombiniert) plus SHBG > 150 % Anstieg gegenüber dem Baselinewert in Woche 2. Die Dosis wurde von 80 mg auf 100 mg erhöht, wenn die AUCinf bei der 80 mg-Dosis ≤ 3000 ng*hr/ml war. Amendment 4 (10. August 2017) • Überarbeitung des Einschlusskriterium Nr. 2 • Überarbeitung des Ausschlusskriteriums Nr. 5 • Hinzufügung eines zusätzlichen explorativen/tertiären Ziels – Untersuchung der Korrelation von kPa und CAP mit Leberbiopsie, MRI-PDFF und anderen Biomarkern bei Patienten mit FibroScan-Messungen. • Korrektur zur Messung des SHBG bei allen Visiten Amendment 5 (06. November 2017) • Hinzufügung zusätzlicher explorativer/tertiärer Ziele für die Extensionsstudie. • Hinzufügung einer Beschreibung der Extensionsstudie der Studie. • Hinzufügung der Einschlusskriterien Nr. 9 für die Eignung zur Teilnahme an der Erweiterungsphase der Studie • Möglichkeit einer 120 mg-Dosis in der Hauptstudie hinzugefügt. • Hinzugefügt wurde, dass die Verfahren zur vorzeitigen Beendigung der Studie entweder für die Hauptstudie oder die Extensionsstudie gelten können. Amendment 6 (26. Dezember 2017) • Änderungen der Dosierung in der Hauptstudie und der Extensionsstudie, einschließlich Änderungen der Einschlusskriterien Nr. 9. • Streichung des Hinweises auf Serum-Schwangerschaftstests in Tabelle B, Fußnote 10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Im statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) wurden die Änderungen in den folgenden Versionen dokumentiert: Version 1.1 (21. Mai 2018) • Aktualisierung der NASH-Resolution-Responder-Definition durch Streichung des dritten Kriteriums der Nichtverschlechterung der Fibrose und Hinzufügung der Anforderung einer mind. 2 Punkte-Reduktion der NAS zu NASH-Resolution-Responder. • Hinzufügung von Endpunkten in Bezug auf NAS, Fibrose und NASH-Resolution-Responder. Version 1.2 (05. August 2019) • Anpassung der Unterschiede in SAP 1.1 bei den in den Abschnitten 2.1, 2.3 und 3.7.3 definierten Endpunkten • Hinzufügen von explorativen Analysen für die Extensionsstudie
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, ist es erlaubt an der Studie teilzunehmen: 1. Bereitschaft an der Studie teilzunehmen und eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben 2. Männliche und weibliche Erwachsene, die ≥ 18 Jahre alt sind 3. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mit negativem Serum-Schwangerschaftstest (humanes Choriongonadotropin beta), die nicht stillen, nicht planen, während der Studie schwanger zu werden, und sich bereit erklären, während der gesamten Studie und mind. einen Monat nach Abschluss der Studie eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (d. h. Kondome, Diaphragma, nicht-hormonelles IUP oder sexuelle Abstinenz [nur, wenn dies mit dem derzeitigen Lebensstil der Patientin vereinbar ist]); hormonelle Empfängnisverhütung (Östrogene, die ≥ 3 Monate stabil sind) und hormonelle Spiralen sind zulässig, wenn sie zusammen mit einer sekundären Verhütungsmaßnahme (z. B. Kondome) verwendet werden; ODER weibliche Patienten ohne Kinderwunsch (d. h. chirurgisch [bilaterale Oophorektomie, Hysterektomie oder Tubenligatur] oder natürlich steril [> 12 aufeinanderfolgende Monate ohne Menstruation]); männliche Patienten, die ab der ersten Dosis des Studienmedikaments bis einen Monat nach Abschluss der Studie Geschlechtsverkehr mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter haben, müssen entweder chirurgisch steril sein (bestätigt durch dokumentierte Azoospermie > 90 Tage nach dem Eingriff) ODER der Verwendung eines Kondoms mit Spermizid zustimmen. Alle männlichen Patienten müssen sich bereit erklären, ab der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 1 Monat nach Abschluss der Studie kein Sperma zu spenden; 4. Vermutete oder bestätigte MASH-Diagnose, die durch die historischen Daten nahegelegt wird, und mind. eine der folgenden Untersuchungen in aktuellen und/oder historischen Datensätzen (und daher wahrscheinlich Erfüllung der MRI-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		PDFF- und Leberbiopsie-Kriterien, die in den Einschlusskriterien Nr. 5 und Nr. 6 beschrieben sind): • Metabolisches Syndrom (Fettleibigkeit, Dyslipidämie, erhöhter Blutdruck, erhöhter Nüchternblutzucker) mit zwei oder mehr der folgenden Kriterien: T2D/Insulinresistenz, BMI ≥ 34, Bluthochdruck in der Vorgeschichte, erhöhte Leberenzyme (ALT, AST) • FibroScan, oder Serum-Biomarker (z. B. APRI, MASLD-Fibrose-Score, FIB-4 oder ELF), die auf eine Leberfibrose hinweisen; • CAP, quantitativer Ultraschall (Leberfett $> 10\%$), MRI-PDFF oder Magnetresonanztomographie, die auf eine signifikante Lebersteatose ($> 10\%$) hinweisen; • Frühere Leberbiopsie, die auf MASH hinweist. Anmerkung: Die Bewertung der oben genannten oder anderer objektiver Modalitäten, die vom Prüfarzt vorgeschlagen werden, wird durchgeführt. Die Wahl der zusätzlichen Verfahren, die während des Screening-Zeitraums vor dem Screening-MRT und der Leberbiopsie durchgeführt werden, kann die Berechnung von FIB-4, APRI, MASLD-Fibrose-Scores und/oder die Durchführung von FibroScan und/oder CAP umfassen. 5. Es muss ein bestätigter Leberfettanteil von $\geq 10\%$ im MRI-PDFF vorliegen; Anmerkung: Patienten mit einem Leberfettgehalt von $> 9\%$, aber $< 10\%$ im MRI-PDFF, bei denen eine Biopsie eine hohe Wahrscheinlichkeit für MASH ergibt, können in die Studie aufgenommen werden, jedoch darf die Gesamtzahl 10 % der gesamten Studienpopulation nicht überschritten werden; 6. MASH, welche durch eine Biopsie nachgewiesen wurde: Es musste eine Leberbiopsie innerhalb von 180 Tagen vor der Randomisierung mit einem Fibroteststadium von 1 bis 3 und einem NAS von ≥ 4 mit mind. einer Punktzahl von 1 in jeder der folgenden NAS-Komponenten durchgeführt worden sein: • Steatose (Punktzahl 0 bis 3), • Ballonartige Degeneration (Punktzahl 0 bis 2), und • lobuläre Entzündung (Punktzahl 0 bis 3); und Hinweis 1: Patienten mit deutlicher Ballonbildung mit Fibrose, aber ohne Entzündung, oder Patienten mit deutlicher Entzündung mit Fibrose, oder Patienten mit deutlicher MASH ohne Fibrose können in die Studie aufgenommen werden, die Gesamtzahl darf jedoch 10 % der gesamten Studienpopulation nicht überschreiten; Hinweis 2: Wenn eine historische Biopsie verwendet werden soll, dürfen die Patienten seit der Biopsie keine signifikante Veränderung der Stoffwechsellage (Diabetes Einstellung, Fettstoffwechsel und/oder $> 5\%$ Gewichtsverlust), keine signifikante Änderung der Diabetesmedikation oder eine Änderung der Verwendung der in Ausschlussgrund Nr. 11 aufgeführten Medikamente aufweisen;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anmerkung 3: Wenn keine Biopsie aus der Vergangenheit zur Verfügung steht, muss bei den Patienten vor der Leberbiopsie eine Bestätigung des Leberfettgehalts von $\geq 10\%$ mittels MRI-PDFF vorliegen. Wenn der Arzt des Patienten jedoch der Meinung ist, dass der Patient von einer Leberbiopsie profitieren würde und ihm zu einer solchen geraten wird, kann der Patient vor der MRI-PDFF eine Leberbiopsie durchführen lassen; 7. Der Patient muss dokumentierte ALT- und AST-Werte aus der Vergangenheit (3 Wochen bis 6 Monate vor Studienbeginn) aufweisen, die mit den Screening-ALT- und AST-Werten übereinstimmen. Diese Übereinstimmung wird anhand der folgenden Kriterien festgestellt: • Wenn die historischen und die Screening-ALT- und AST-Werte beide $\leq 1,5 \times$ die ULN sind, gibt es keine Grenze für den Unterschied zwischen den Werten • Wenn die ALT- und AST-Werte in der Vergangenheit um mehr als das $1,5 \times$ erhöht sind und sich die Screening-ALT- und AST-Werte im Vergleich zu den historischen Werten deutlich verbessert haben (um mehr als 50% gesunken oder normalisiert), wird während des Screenings eine dritte ALT- und AST-Bestimmung durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Werte zu Baseline stabil sind und sich die Screening-Werte nicht um mehr als 30% verschlechtern. Wenn die Differenz $> 30\%$ beträgt und der zweite Wert größer ist als der erste, sollte ein dritter Wert während des Screening-Zeitraums bestimmt werden, um zu bestätigen, dass keine Verschlechterung der ALT/AST vorliegt • Wenn mind. einer der Werte $> 1,5 \times$ ULN ist und der zweite Wert größer als der erste Wert ist, muss die Differenz im Mittelwert der ALT- und AST-Werte $\leq 30\%$ sein. Beträgt die Differenz $> 30\%$ und ist der zweite Wert größer als der erste, sollte ein dritter Wert bestimmt werden, um zu bestätigen, dass keine Verschlechterungstendenz bei ALT/AST vorliegt. Wenn der Trend zur Verschlechterung bestätigt wird (3 aufeinander folgende Verschlechterungswerte mit einer Differenz zwischen dem ersten Wert und dem zweiten Wert $> 30\%$), wird der Patient ausgeschlossen. Anmerkung: Bei Patienten, für die keine ALT- und AST-Werte aus der Vergangenheit vorliegen, können ALT und AST während des Screening-Zeitraums wiederholt werden (beide Werte müssen 3 Wochen auseinander liegen). 8. Normale oder geringfügig abnorme Nierenfunktion, definiert durch eine $eGFR \geq 60$. 9. Eignung für die Extensionsstudie. Innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der Visite in Woche 36 der Hauptstudie können Patienten, die die folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllen, an der Folgestudie teilnehmen: • MRI-PDFF in der 36. Woche • Leberbiopsie in der 36. Woche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		- Keine neuen Ausschlusskriterien, die den Patienten an der Teilnahme an einer bis zu 36-wöchigen Zusatzbehandlung hindern würden - Erfüllt mind. eines der folgenden Kriterien für Leberenzyme in der nachstehenden Tabelle: <table><tr><th>Baselinewert ALT</th><th>Durchschnitt der ALT-Werte in den Wochen 16, 20, 24 und 30</th></tr><tr><td>ALT normal (< 1,5 ULN)</td><td>≥ 1,5 x ULN (und 30 % schlechter als Baselinewert)</td></tr><tr><td>ALT = 1,5 – 2 x</td><td>Verbesserung gegenüber dem Baselinewert < 30 % und ALT=1,5-2 x ULN</td></tr><tr><td>ALT beliebig</td><td>ALT ≥ 2 x</td></tr><tr><td>Anmerkung: Normaler ALT-Wert bei Männern 30, bei Frauen 25: 1,5 x männlich = 45 und weiblich = 38</td><td> Anmerkung: ALT- oder AST-Werte für die Wochen 16, 20, 24 und 30, die > 2 x Std. Abweichung vom Mittelwert sind, werden von der Berechnung des Durchschnittswertes ausgeschlossen. Anmerkung: Wenn die ALT-Werte die Einschlusskriterien nicht erfüllen, werden die AST-Werte ähnlich bewertet, um festzustellen, ob die Einschlusskriterien auf der Grundlage der AST-Werte erfüllt sind, da die Normalwerte bei Männern und Frauen bei 27 bzw. 22 und der 1,5 x Wert bei 40 bzw. 33 liegen. </td></tr></table> Ausschlusskriterien Anmerkung: Sofern nicht anders angegeben, können Wiederholungstests in Absprache mit dem Medical Monitor durchgeführt werden. Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: 1. Signifikanter Alkoholkonsum über einen Zeitraum von mehr als 3 aufeinanderfolgenden Monaten innerhalb eines Jahres vor dem Screening; Anmerkung: Signifikanter Alkoholkonsum ist definiert als durchschnittlich > 20 g/Tag bei weiblichen Patienten und > 30 g/Tag bei männlichen Patienten; 2. Unfähigkeit, den Alkoholkonsum nach dem Ermessen des Prüfarztes zuverlässig zu quantifizieren; 3. Verwendung von Medikamenten, die in der Vergangenheit mit MASLD in Verbindung gebracht wurden (Amiodaron, Methotrexat, systemische Glukokortikoide, Tetrazykline, Tamoxifen, Östrogene in höheren Dosen als bei der Hormonsubstitution, anabole Steroide, Valproinsäure und andere bekannte Hepatotoxine) für mehr als 2 Wochen im Jahr vor der Untersuchung; 4. Hyperthyreose; 5. Patienten unter Schilddrüsenersatztherapie oder mit unbehandelter klinischer oder subklinischer Hypothyreose;	Baselinewert ALT	Durchschnitt der ALT-Werte in den Wochen 16, 20, 24 und 30	ALT normal (< 1,5 ULN)	≥ 1,5 x ULN (und 30 % schlechter als Baselinewert)	ALT = 1,5 – 2 x	Verbesserung gegenüber dem Baselinewert < 30 % und ALT=1,5-2 x ULN	ALT beliebig	ALT ≥ 2 x	Anmerkung: Normaler ALT-Wert bei Männern 30, bei Frauen 25: 1,5 x männlich = 45 und weiblich = 38	Anmerkung: ALT- oder AST-Werte für die Wochen 16, 20, 24 und 30, die > 2 x Std. Abweichung vom Mittelwert sind, werden von der Berechnung des Durchschnittswertes ausgeschlossen. Anmerkung: Wenn die ALT-Werte die Einschlusskriterien nicht erfüllen, werden die AST-Werte ähnlich bewertet, um festzustellen, ob die Einschlusskriterien auf der Grundlage der AST-Werte erfüllt sind, da die Normalwerte bei Männern und Frauen bei 27 bzw. 22 und der 1,5 x Wert bei 40 bzw. 33 liegen.
Baselinewert ALT	Durchschnitt der ALT-Werte in den Wochen 16, 20, 24 und 30											
ALT normal (< 1,5 ULN)	≥ 1,5 x ULN (und 30 % schlechter als Baselinewert)											
ALT = 1,5 – 2 x	Verbesserung gegenüber dem Baselinewert < 30 % und ALT=1,5-2 x ULN											
ALT beliebig	ALT ≥ 2 x											
Anmerkung: Normaler ALT-Wert bei Männern 30, bei Frauen 25: 1,5 x männlich = 45 und weiblich = 38	Anmerkung: ALT- oder AST-Werte für die Wochen 16, 20, 24 und 30, die > 2 x Std. Abweichung vom Mittelwert sind, werden von der Berechnung des Durchschnittswertes ausgeschlossen. Anmerkung: Wenn die ALT-Werte die Einschlusskriterien nicht erfüllen, werden die AST-Werte ähnlich bewertet, um festzustellen, ob die Einschlusskriterien auf der Grundlage der AST-Werte erfüllt sind, da die Normalwerte bei Männern und Frauen bei 27 bzw. 22 und der 1,5 x Wert bei 40 bzw. 33 liegen.											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anmerkung: Wenn der TSH-Wert beim Screening bis zu 1,5 x ULN beträgt und das freie T4 normal ist, ist ein Wiederholungstest zur Bestätigung des erhöhten TSH-Wertes zulässig. Wenn TSH und freies T4 bei der Wiederholungsuntersuchung normal sind, kann der Patient aufgenommen werden. Patienten mit einer Schilddrüsenhormonersatztherapie in der Vorgeschichte oder Patienten, die eine Schilddrüsenhormonersatztherapie (einschließlich T4) ≥ 2 Monate vor der Randomisierung abgesetzt haben, können in die Studie aufgenommen werden, wenn dieses Kriterium erfüllt ist; Während der Studie können Patienten, die bei mind. zwei aufeinanderfolgenden Visiten erhöhte TSH-Werte von > 7 IE/ml aufweisen und Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion haben, oder TSH > 10 IE/ml, bei denen eine Behandlung mit T4 wegen klinischer Schilddrüsenunterfunktion angezeigt ist, eine Behandlung mit niedrig dosiertem T4 in Übereinstimmung mit den Richtlinien der American Thyroid Association erhalten, wobei die TSH-Werte bei den Studienvisiten (und innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der T4-Einnahme), die Sicherheitstests und die Überwachung anderer Symptome im Zusammenhang mit einer Hyper- oder Hypothyreose häufig kontrolliert werden. T4 kann in $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ der erwarteten Dosis verabreicht werden (Anfangsdosis von 25 ug pro Tag), wobei die TSH-Werte und die Symptome einer Hyper- oder Hypothyreose genau überwacht werden und die T4-Dosis nach spätestens 4 – 6 Wochen erhöht wird. Anmerkung: Es wird davon ausgegangen, dass die Einleitung einer T4-Therapie während der Studie nur sehr selten vorkommt und dass eine T4-Substitution von 50 – 75 ug für die meisten Patienten, die eine T4-Behandlung benötigen, ausreichend ist. 6. Vorherige oder geplante (während des Studienzeitraums) bariatrische Operationen (z. B. Gastroplastik, Roux-en-Y-Magenbypass); 7. Typ-1-Diabetes; 8. Unkontrollierter T2D, definiert als: • Hämoglobin A1c $\geq 9,5$ % beim Screening (Patienten mit HbA1c $\geq 9,5$ % können erneut gescreent werden), • Anpassung der Insulindosis um > 10 % innerhalb von 60 Tagen vor der Aufnahme in die Studie, • Notwendigkeit eines Glucagon-ähnlichen Peptidanalogs (es sei denn, die Dosis war ≥ 6 Monate vor dem Screening stabil) oder eines komplexen oralen Antidiabetikums (3 oder mehr OADs (es sei denn, das OAD ist stabil und der HbA1c < 8 %), oder • Schwere Hypoglykämie in der Vorgeschichte (symptomatische Hypoglykämie, die externe Hilfe erfordert, um den normalen neurologischen Status wiederherzustellen); Anmerkung: Die individuellen Diabetestherapien werden vom Prüfarzt überwacht und können auf der Grundlage der Richtlinien der American Diabetes Association angepasst werden;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Anwendung der folgenden lipidmodifizierenden Therapien: Fibrate mit Ausnahme von Fenofibrat, die mind. 2 Wochen vor der Randomisierung und während der Studie nachts eingenommen werden, Niacin, Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Inhibitoren und Gallensäure-Sequestratoren. Atorvastatin bis zu 20 mg, Rosuvastatin bis zu 10 mg und Pravastatin bis zu 20 mg, in stabiler Dosis seit mind. 6 Wochen vor der Randomisierung (vier Wochen vor der MRT), sind zugelassen. Andere Statine sind ausgeschlossen. Die Einnahme von Fischölen (Omega-3-Fettsäuren, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure), Fenofibrat und Ezetimib in stabiler Dosierung seit mind. 3 Monaten vor der Randomisierung ist erlaubt; Anmerkung: In sehr seltenen Fällen können Statine und andere zugelassene Lipidtherapien nach Aufnahme in die Studie geändert oder begonnen werden, da die Lipidwerte für die Prüfarzte und das Studienpersonal verblindet sind. Die Statindosis kann während der Studie aufgrund von Verträglichkeits- oder Sicherheitsproblemen verringert werden. Die Statindosen sollten mind. 2 Wochen vor der Randomisierung und während der gesamten Studiendauer abends eingenommen werden. 10. Verwendung von Obeticholsäure, Ursodeoxycholsäure (Ursodiol[®] und Urso[®]), hochdosiertem Vitamin E (> 400 IE/Tag), es sei denn, die Vitamin E-Dosis ist zum Zeitpunkt der Leberbiopsie seit mind. 6 Monaten stabil oder Pioglitazon innerhalb von 90 Tagen vor der Aufnahme in die Studie oder seit der Screening-Biopsie, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. 11. Vorliegen einer Leberzirrhose bei der Leberbiopsie (Fibrose im Stadium 4); 12. Thrombozytenzahl < 140.000/mm³; 13. Klinische Anzeichen einer hepatischen Dekompensation, die folgende sein können: • Nachweis durch Anomalien wie Thrombozyten < 140.000, Serumalbumin < 3,5 g/dl, internationales normalisiertes Verhältnis > 1,3 und/oder Gesamtbilirubin > 1,3 mg/dl; oder • Vorhandensein oder Vorgeschichte von Ösophagusvarizen, Aszites oder hepatischer Enzephalopathie; 14. Anzeichen für andere Formen chronischer Lebererkrankungen, einschließlich der folgenden: • HepB, definiert durch das Vorhandensein von HepB-Oberflächenantigen beim Screening, • HepC, definiert durch das Vorhandensein von HCV-AK und HCV-RNA. Patienten mit positivem Anti-HCV-Test, die beim Screening negativ auf HCV-RNA getestet wurden, können an der Studie teilnehmen, • Anzeichen einer anhaltenden autoimmunen Lebererkrankung, • Primäre biliäre Zirrhose, • primär sklerosierende Cholangitis,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit Gilbert-Syndrom, wenn das direkte Bilirubin erhöht ist (zusätzlich zum Gesamtbilirubin ≥ 2) oder es Hinweise auf eine Hämolyse gibt, die zu einem erhöhten Gesamtbilirubin beiträgt, • Morbus Wilson, • Homozygoter Alpha-1-Anti-Trypsin-Mangel, • Hämochromatose oder Eisenüberladung in der Anamnese, • Medikamenteninduzierte Lebererkrankung, • Bekannte Gallenwegsobstruktion, • Verdacht auf oder nachgewiesener Leberkrebs oder • Jede andere Art von Lebererkrankung, außer MASH; 15. Serum-ALT oder AST $> 5 \times$ ULN; Anmerkung: Die Normbereiche für Männer und Frauen bei Medpace Reference Laboratories betragen 6 U/l bis 41 U/l für ALT und 9 U/l bis 34 U/l für AST; 16. Unfähigkeit, eine Leberbiopsie sicher durchzuführen; 17. Anamnese einer biliären Diversion; 18. Positiv für eine Infektion mit HIV; 19. Aktive, schwere medizinische Erkrankung mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von < 2 Jahren; 20. Vorgeschichte von malignem Bluthochdruck; 21. Unkontrollierter Bluthochdruck (entweder behandelt oder unbehandelt), definiert als systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg beim Screening; Anmerkung: Eine erneute Blutdruckmessung nach Feststellung einer guten Blutdruckkontrolle innerhalb einer angemessenen Zeitspanne bis zur Erstuntersuchung ist nach Ermessen des Prüfarzts zulässig; 22. Herzinsuffizienz der New York Heart Association Klasse III oder IV oder bekannte linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 %; 23. Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, einschließlich eines nach der Fridericia-Formel korrigierten QT-Intervalls (QTcF) von > 450 ms bei Männern und > 470 ms bei Frauen bei der Untersuchung mittels EKG; 24. Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Transplantation oder Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung; 25. Aktiver Substanzmissbrauch, einschließlich inhalierter oder injizierter Drogen, innerhalb von 1 Jahr vor dem Screening; 26. Verwendung eines der in Abschnitt 5.6.1 des Studienprotokolls aufgeführten ausgeschlossenen Medikamente; 27. Teilnahme an einer Studie zu einem neuen Arzneimittel in den 30 Tagen vor der Randomisierung; oder 28. Jeder andere Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Einhaltung der Vorschriften erschweren, die Durchführung der Studie behindern, das Wohl des Patienten gefährden oder die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen würde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Sponsor: Madrigal Pharmaceuticals, Inc. Orte der Studiendurchführung: USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Resmetirom-Studienarm: Orale Verabreichung von 80 mg Resmetirom einmal täglich morgens für 36 Wochen Bei Patienten, die während der PK-Bewertung in Woche 2 eine berechnete Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Null bis unendlich (AUCinf) ≤ 5500 ng*hr/ml (Kombination aus Resmetirom (MGL-3196) und Metabolit MGL-3196-M1) aufwiesen, wurde die Behandlung mit 80 mg fortgesetzt. Bei Patienten mit einer AUCinf ≤ 3000 ng*hr/ml, bei denen auf der Grundlage einer konservativen Berechnung eine Exposition bei 100 mg vorhergesagt wurde, die bei einer AUC ≤ 5500 ng*hr/ml verbleiben würde, wurde die Resmetirom-Dosis in Woche 4 von 80 mg auf 100 mg erhöht. Für Patienten mit einer kombinierten AUC > 5500 ng*hr/ml wurde die Dosis von Resmetirom in Woche 4 auf 60 mg reduziert. Patienten mit einer AUCinf > 11.000 ng*hr/ml (Resmetirom und M1 kombiniert) und einem SHBG-Anstieg von > 150 % gegenüber dem Baselinewert in Woche 2 wurden in Woche 4 auf 40 mg heruntertitriert. Wenn das SHBG ≤ 150 % war, wurde der Patient in Woche 4 auf 60 mg heruntertitriert, und die SHBG-Konzentrationen des Patienten in Woche 4 und die der vorherigen Dosis wurden bewertet. Wenn SHBG in Woche 4 um > 150 % gegenüber dem Baselinewert anstieg und die vorherige Dosis > 40 ng/ml für Resmetirom und > 40 ng/ml für M1 betrug, wurde der Patient in Woche 8 auf 40 mg heruntertitriert. Bei Patienten, die weiterhin mit 80 mg Resmetirom (AUCinf ≤ 5500 ng*hr/ml) behandelt wurden und bei denen FT4 LLN ($> 0,55$ bis $< 0,7$ ng/dl) war: In Woche 4 oder später: • Wenn FT3 normal blieb (nicht auf $< LLN$ abfiel) und TSH normal blieb und der Patient keine Symptome einer Hypothyreose hatte, konnte der Patient mit der aktuellen Dosis fortfahren. • Eine Herabtitrierung auf 60 mg konnte bei der nächsten Visite, in Woche 8 oder später, erfolgen, wenn FT4 $< LLN$ ($> 0,55$ bis $< 0,7$ ng/dl), FT3 und TSH normal waren und es Anzeichen dafür gab, dass der Rückgang von FT4 mit dem Arzneimittel zusammenhing, einschließlich eines Rückgangs von FT4 um > 30 % gegenüber dem Baselinewert, eines Anstiegs von SHBG um > 120 % gegenüber dem Baselinewert und einer Vordosis von > 40 ng/ml für Resmetirom und > 40 ng/ml für MGL-3196-M1, die mit einer erhöhten Arzneimittlexposition im Vergleich zur PK-Bewertung in Woche 2 vereinbar war. • Bei Patienten mit FT4 LLN ($> 0,55$ bis $< 0,7$ ng/dl), die in Woche 4 auf 60 mg heruntertitriert wurden: ○ Wenn FT3 und TSH in Woche 8 oder später normal blieben und der Patient keine Symptome einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypothyreose aufwies, konnte der Patient die Behandlung mit der aktuellen Dosis fortsetzen. ○ Eine Herabtitrierung auf 40 mg konnte bei der nächsten Visite, in Woche 12 oder später, erfolgen, wenn FT4 < LLN (> 0,55 bis < 0,7 ng/dl), FT3 und TSH normal waren und es Anzeichen dafür gab, dass der Rückgang von FT4 mit dem Arzneimittel zusammenhing, einschließlich eines Rückgangs von FT4 um > 30 % gegenüber dem Baselinewert, eines Anstiegs von SHBG um > 120 % gegenüber dem Baselinewert und einer Vordosis-Exposition von > 40 ng/ml für Resmetirom und > 40 ng/ml für MGL-3196-M1, die mit einer erhöhten Arzneimittel-exposition im Vergleich zur PK-Bewertung in Woche 2 vereinbar war(30). Wenn diese Kriterien nicht erfüllt waren, erhielt der Patient weiterhin die aktuelle Dosis, und die Schilddrüsenwerte wurden bei den folgenden Visiten erneut bestimmt. Jeder randomisierte Patient, der zuvor auf der Grundlage von LLN FT4 gemäß Protokolländerung 2 heruntertitriert worden war und diese Kriterien für eine Herabtitrierung (Protokolländerung 3) nicht erfüllte, wurde bei der nächsten Visite verblindet auf die vorherige Dosis zurückgesetzt. Wenn FT4 bei einer Dosis von 80 mg oder 60 mg $\leq$ 0,55 ng/dl bei normalem FT3 und TSH (die bei allen Patienten vom Studienpersonal nicht verblindet wurden) war, konnte bei der nächsten Visite eine Herabtitrierung auf 60 mg bzw. 40 mg vorgenommen werden, auch wenn der Rückgang von FT4 nicht als primär arzneimittelbedingt angesehen wurde, wie vom Sponsor und der medizinischen Überwachung nach verblindeter Überprüfung festgelegt. Wenn nach der verblindeten Überprüfung durch den Sponsor und den medizinischen Monitor festgestellt wurde, dass eine Schilddrüsen Therapie eingeleitet werden sollte, weil Thyroxin nicht verabreicht werden konnte, ohne die Verblindung zu brechen, wurde der Patient aus der Studie genommen und es wurden Untersuchungen zum vorzeitigen Abbruch durchgeführt. Placebo-Studienarm: • Entsprechendes Placebo für einmal täglich morgens für 36 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	Wirksamkeitsendpunkte Die Patienten wurden mittels Leber-MRI-PDFF untersucht, und zwar vor Beginn der Behandlung, am Ende der initialen 12-wöchigen Behandlungsperiode (12 Wochen nach Beginn der Behandlung) und nach einer weiteren 24-wöchigen Fortsetzung der verblindeten Behandlung (Resmetirom oder Placebo) (36 Wochen nach Beginn der Behandlung). Eine Leberbiopsie wurde jeweils vor Beginn der Behandlung entnommen, wenn der Patient nicht innerhalb von 180 Tagen nach der Randomisierung eine auswertbare Leberbiopsie hatte, sowie nach 36 Wochen. MRI-PDFF-Analysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Prozentuale Veränderung der Leberfettfraktion gegenüber Baseline durch MRI-PDFF nach 12 Wochen (primärer Endpunkt) und nach 36 Wochen Resmetirom 80 mg im Vergleich zu Placebo mittels; - Veränderung der Leberfettfraktion nach 12 Wochen und nach 36 Wochen mittels MRI-PDFF gegenüber Baseline; - Anteil der Patienten, die eine Fettreduktion von $\geq 30\%$ in den Wochen 12 und 36 mittels MRI-PDFF gegenüber Baseline erreichen, d. h. die prozentuale Veränderung zur Baseline bis Woche 12 oder 36 beträgt $\leq -30\%$; - Anteil der Patienten, die eine absolute Fettreduktion um 5 % oder mehr in den Wochen 12 und 36 mittels MRI-PDFF gegenüber Baseline erreichen, d. h. die Veränderung des Leberfetts zur Baseline bis Woche 12 oder 36 beträgt $\leq -5\%$ im Leberfett; und - Anteil der Patienten, die einen Leberfettanteil von 5 % oder weniger in den Wochen 12 und 36 mittels MRI-PDFF gegenüber Baseline erreichen, d. h. die Messung des Leberfettanteils in Woche 12 oder 36 beträgt $\leq 5\%$. Leberbiopsie-Analysen - MASH-Biopsie-Responder: - Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die eine 1 Punkt-Reduktion im NAS erreichen; - Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die eine 2 Punkt-Reduktion im NAS nach 36 Wochen erreichen; - Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die eine 2 Punkt-Reduktion im NAS nach 36 Wochen und entweder eine ≥ 1 Punkt-Reduktion der lobulären Entzündung oder eine ≥ 1 Punkt-Reduktion des hepatozellulären Balloonings erreichen; und - Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die eine 2 Punkt-Reduktion im NAS nach 36 Wochen erreichen und keine Verschlechterung der Fibrose aufweisen. - Definition des MASH-Komponenten-Responders (erfordert nur eines oder mehrere Kriterien): - Reduktion der hepatozellulären Steatose; oder - Reduktion der lobulären Entzündung; oder - Reduktion des hepatozellulären Balloonings. - Fibrose-Responder - Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die eine ≥ 1 Stadium-Reduktion der Fibrose erreichen; - Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten die eine ≥ 1 Stadium-Reduktion der Fibrose erreichen und keine Verschlechterung des NAS aufweisen; und - Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die eine ≥ 2 Stadium-Reduktion der Fibrose erreichen. - Definition des NASH-Resolution-Responders (erfordert beide Kriterien): - Lobuläre Entzündung = 0 oder 1; und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Hepatozelluläres Ballooning = 0. • NASH-Resolution-Responder mit einer mind. 2 Punkte-Reduktion im NAS in Woche 36. • Weitere explorative NASH-Resolution-Responder: ○ NASH-Resolution-Responder und keine Verschlechterung der Fibrose; ○ NASH-Resolution-Responder mit einer mind. 2 Punkt-Reduktion im NAS in Woche 36 und keine Verschlechterung der Fibrose. • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die eine Änderung der MASH-Diagnose (d. h. von definitiver MASH zu nicht-MASH basierend auf der Histologie) von Baseline bis Woche 36 erreichen. Andere Leberbiopsieanalysen umfassen: • Veränderung des Fibrorestadiums nach 36 Wochen gegenüber Baseline; als kontinuierliche Variable und deskriptiv, nur zu explorativen Zwecken, durch Zahlen und prozentualen Anteil der Patienten, bei denen sich das Fibrorestadium verbesserte, unverändert blieb oder verschlechterte, nur zu explorativen Zwecken. • Veränderung der portalen Entzündung vom nach 36 Wochen gegenüber Baseline; und • Veränderung der Parameter der NAS nach 36 Wochen gegenüber Baseline. Der NAS Score wird auch deskriptiv, nur zu explorativen Zwecken, als kontinuierliche Variable zusammengefasst. • Korrelation der Reduktion des Leberfetts mittels MRI-PDFF nach 12 und 36 Wochen mit der Verbesserung oder Auflösung der MASH in der Leberbiopsie. Weitere Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte umfassen: • Veränderung der Schilddrüsenhormone nach 12 und 36 Wochen gegenüber Placebo für Resmetirom 80 mg im Vergleich zu Placebo; • Die prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 12 und 36 im Sexualhormon-bindendes Globulin (Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG); • Veränderung von hsCRP, ALT, AST, GGT, direktes LDL-C, HDL-C, nicht-HDL-C, TC, TG, ApoB, Lp(a), ApoCIII, CK-18, FIB-4, Pro-C3 und ELF-Test nach 12 und 36 Wochen gegenüber für Resmetirom 80 mg im Vergleich zu Placebo, einschließlich vordefinierter Baselinegrenzen für ALT, LDL-C, Lp(a) und Fibrose-Biomarker; • Veränderung der HR-QoL SF-36-Scores nach 12 und 36 Wochen gegenüber Baseline für Resmetirom 80 mg im Vergleich zu Placebo; • Veränderung von Glukose, Insulin, HOMA-IR, HbA1c, NEFA, adipo-IR und Adiponektin nach 12 und 36 Wochen gegenüber Baseline für Resmetirom 80 mg im Vergleich zu Placebo; • Veränderung von Körpergewicht, BMI, Taillenumfang, Taille-Hüft-Verhältnis und Blutdruck nach 12 und 36 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gegenüber Baseline für Resmetirom 80 mg im Vergleich zu Placebo; • Korrelation zwischen der Plasmaexposition von Resmetirom und Änderungen von Wirksamkeits- und Sicherheitsbiomarkern; • Korrelation zwischen genomischen Markern von MASH und Reaktionen auf Resmetirom; • Korrelation der Reduktion des Leberfetts mittels MRI-PDFF nach 12 und 36 Wochen mit der Verbesserung oder Auflösung der MASH in der Leberbiopsie; und • Korrelation zwischen der prozentualen Veränderung vom SHBG von Baseline bis Woche 12 und 36 mit Wirksamkeits- und Sicherheitsmessungen bei Visiten in Woche 12 und 36. Pharmakokinetik Blutproben für PK-Bewertungen wurden den Patienten vor der Dosierung beim Baseline-Visite (Tag 1), in den Wochen 2, 4, 8, 16, 24 und 36 sowie bei der Visite zur vorzeitigen Beendigung entnommen. Die Patienten wurden angewiesen, das Studienmedikament vor der PK-Probenahme in diesen jeweiligen Studienwochen nicht einzunehmen. Sicherheit • Sicherheitslabortests • Vitalzeichen und Anthropometrie • 12-Kanal-EKG mit Rhythmusstreifen • Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie • körperliche Untersuchungen • unerwünschte Ereignisse • klinische Beurteilungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgende Änderungen wurden am ursprünglichen SAP vorgenommen: Amendment 1/SAP Version 1.1 • Aktualisierung der Definition des NASH-Resolution-Responders durch Streichung des dritten Kriteriums der Nicht-Verschlechterung der Fibrose und Hinzufügung der Anforderung einer mind. 2 Punkte-Reduktion im NAS für den NASH-Resolution-Responder. • Hinzufügung von Endpunkten im Zusammenhang mit NAS, Fibrose und NASH-Resolution-Respondern. Amendment 2/SAP Version 1.2 • Abgleich der Unterschiede im SAP Version 1.1 für die in den Abschnitten 2.1, 2.3 und 3.7.3 definierten Endpunkte. Hinzufügung explorativer Analysen für die Folgestudie. • Post hoc-Analysen: Zur weiteren Bewertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden Post hoc-Analysen durchgeführt. Zusätzliche Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten umfassten: ○ Veränderung von Baseline und prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 36 von Lipoproteinpartikeln, insgesamt und nach Exposition

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sowie für die LDL-C-Baseline- Subgruppen der Hauptstudie; ○ Veränderung von Baseline und prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 12 und bis Woche 36 der Hormone, einschließlich Hormone nach Geschlecht für die Hauptstudie; ○ Veränderung von Baseline und prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 12 und bis Woche 36 des gesamten und direkten Bilirubins für die Hauptstudie; ○ Veränderung von Baseline und prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 12 und bis Woche 36 von ANGPTL3, insgesamt und nach Exposition und ANGPTL3-Baseline-Gruppen der Hauptstudie; ○ Veränderung von Baseline und prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 12 und bis Woche 36 von C3M und PRO-C3/C3M-Verhältnis für die Extensionsstudie; ○ An einem der Studienorte (Ort 123) wurde eine Placebo-Reaktion in den verschiedenen Responderanalysen festgestellt; zusätzliche Analysen wurden für Responderanalysen durchgeführt, bei denen Studienort 123 ausgeschlossen wurde und bei denen nur Patienten von Ort 123 eingeschlossen wurden; ○ HR-QoL SF-36-Daten wurden weiter analysiert, um Vergleiche zwischen Subgruppen von Patienten (Behandlung, MRI-PDFF-Antwort, MGL-3196-Expositionsgruppe, SHBG-Expositionsgruppe) mithilfe des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Parameter und des Mann-Whitney-Rangsummentests für kontinuierliche Parameter durchzuführen. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für gepaarte Stichproben wurde verwendet, um die eigenen Veränderungen der HR-QoL-Werte der Patienten von Baseline zu bewerten. Assoziationen von HR-QoL-Werten und MRI-PDFF-Werten und Veränderungen zur Baseline wurden mit der Spearman-Rangordnungs-Korrelation ausgewertet; ○ Genotypisierung des ABCG2-Polymorphismus rs2231142, der für BCRP kodiert, wurde durchgeführt. Vorläufige Analysen wurden durchgeführt, einschließlich der Bewertung der PK-Konzentrationen von Resmetirom und MGL-3196-M1 für verschiedene Genotypen und der Bewertung der prozentualen Veränderung von Baseline bis Woche 2 in SHBG für verschiedene Genotypen; ○ Laboruntersuchungen wurden unter Verwendung der CTCAE Version 4.03 analysiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt sollten etwa 117 Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder mit 80 mg (2/3) oder mit Placebo (1/3) behandelt. Nach der PK-Bewertung konnte die kombinierte Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (Area Under the plasma concentration-time Curve,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		AUC) (Resmetirom plus MGL-3196-M1) bei einem erheblichen Teil der Patienten 5500 ng*hr/ml überschreiten, was zu einer Dosisreduktion auf 60 mg führte. Um die Studie angemessen auf eine wirksame Dosis (die ≥ 80 mg betragen kann) auszurichten, konnte die Randomisierung fortgesetzt werden, bis etwa 36 Patienten in Woche 4 die 80 mg-Dosis erhalten haben. Es wurde geschätzt, dass der Behandlungsunterschied der prozentualen Veränderung der Leberfettfraktion von Baseline bis zu Woche 12 zwischen jeder Dosis von Resmetirom und der Placebogruppe etwa -30 % beträgt. Bei einer gemeinsamen Standardabweichung für die prozentuale Veränderung der Leberfettfraktion von 35 % ergab sich bei 36 Patienten pro Gruppe, die die Untersuchung in Woche 12 abgeschlossen haben, eine Aussagekraft von 90 % mit einem t-Test mit zwei Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,025 festgelegt, um die Multiplizität bei Vergleichen von zwei täglichen Dosierungen von Resmetirom mit der Placebogruppe zu berücksichtigen. Die Teilnehmerzahl war so ausgelegt, dass 10 % der Patienten vor der 12. Woche aus der Studie austreten konnten, ohne ersetzt zu werden. Mit der Stichprobengröße von 39 Patienten pro Behandlung wurde die Aussagekraft für ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte berechnet. Es wurde erwartet, dass der Leberfettanteil zu Studienbeginn etwa 15 % bis 17 % beträgt, sodass die Veränderung des Leberfettanteils von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo etwa -5,5 % beträgt. Bei einer gemeinsamen Standardabweichung der Veränderung der Leberfettfraktion von 6 % bieten 36 vollständig abgeschlossene Patienten eine Aussagekraft von 94 % für die Studie, wenn es darum geht, den Behandlungseffekt bei der Veränderung der Leberfettfraktion zu bewerten. Darüber hinaus wurde erwartet, dass die Stichprobengröße aussagekräftige Daten aus der Leberbiopsie liefert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse war für diese Studie nicht vorgesehen. Es wurde jedoch eine Analyse durchgeführt (prozentuale Veränderung des Leberfetts mittels MRI-PDFF), sobald alle Patienten Woche 12 der Behandlungsperiode erreicht haben. Die Teilnahme eines Patienten an dieser klinischen Studie kann aus einem der folgenden Gründe beendet werden: • Der Patient zieht seine Zustimmung zurück oder bittet aus irgendeinem Grund um Beendigung der Teilnahme an der Studie (Widerruf des Patienten); • Auftreten eines medizinischen Zustands oder einer Situation, die den Patienten einem erheblichen Risiko aussetzt und/oder es dem Patienten nicht erlaubt, den Anforderungen des Protokolls nachzukommen; • Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis (SUE), klinisch bedeutsame unerwünschte Ereignisse (UE), schwere Laboranomalien, zwischendurch auftretende Krankheiten, kardiovaskuläre Ereignisse wie neu auftretende Herzinsuffizienz, neu auftretende oder instabile Angina oder Myokardinfarkt oder andere medizinische Zustände, die dem Prüfarzt anzeigen, dass eine weitere Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten ist, einschließlich wiederkehrender Erhöhung der Leberenzyme bei erneuter Herausforderung oder Diagnose einer Leberpathologie, die nicht MASH ist;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwangerschaft; • Erforderlichkeit einer verbotenen Begleitmedikation; • Nichteinhaltung der Protokollanforderungen oder studienbezogener Verfahren durch den Patienten; oder • Beendigung der Studie durch den Sponsor oder die Aufsichtsbehörde. Wenn ein Patient aufgrund der oben genannten Kriterien oder aus einem anderen Grund vorzeitig aus der Studie ausscheidet, sollte das Studienpersonal alle Anstrengungen unternehmen, um die vollständige Reihe von Bewertungen zu vervollständigen, die für die Visite am Ende der Behandlung geplant sind. Der Grund für den Austritt des Patienten muss im eCRF dokumentiert werden. Im Falle von Lost to Follow-up Patienten, die den Kontakt verloren haben, müssen Versuche unternommen und in den medizinischen Unterlagen des Patienten dokumentiert werden, den Patienten zu kontaktieren. Zurückgezogene Patienten werden nicht ersetzt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der Randomisierung erfolgte zur Baseline-Visite (Tag 1) durch ein Computer-basiertes System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den Resmetirom-Studienarm oder Placebo-Studienarm randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Generierung der Randomisierung erfolgte durch ein Computer-basiertes System. Patienten, der Sponsor, die Prüfarzt und alle Mitarbeiter der Studienzentren, die an der Verabreichung der Studienmedikation, der Durchführung der Studie, der Bewertung der Patienten, der Eingabe der Studiendaten und/oder der Auswertung der Studiendaten beteiligt waren, waren bis zur Datenbanksperrung für die Behandlungszuordnung verblindet. Dosisanpassungen, die vom nicht verblindeten medizinischen Monitor festgelegt wurden, wurden über ein Interactive Response Web System verwaltet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor Beginn der Studie wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan von Medpace, Inc. erstellt. Die bei der Randomisierung erhaltene Nummer identifiziert den Patienten während der gesamten Studie und wird im eCRF verwendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	a) Verblindet b) Verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Verblindet Die Verblindung wurde durch den Sponsor erreicht, der visuell nicht unterscheidbares Resmetirom und Placebo zur Verfügung stellte. Bis zum formellen Abschluss der Studie blieben Patienten, Prüfarzt und das gesamte Studienpersonal vor Ort hinsichtlich der Behandlungszuordnung verblindet, außer im Falle eines medizinischen Notfalls, der eine Entblindung erforderlich machte. Im Falle eines medizinischen Notfalls, bei dem die Kenntnis der Behandlungszuordnung des Patienten die klinische Versorgung des Patienten beeinflussen würde, sollte der Prüfarzt den medizinischen Monitor kontaktieren, um den Notfall zu beschreiben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verpackung für Resmetirom und das Placebo war identisch, mit Ausnahme einer eindeutigen Flaschenidentifikationsnummer auf dem Etikett. Das Studienmedikament wurde bei jeder Studienvisite verabreicht und in ausreichender Menge gegeben, um bis zur nächsten Studienvisite zu reichen. Jeder Patient erhielt Fläschchen, die mit A und B beschriftet waren. Die Patienten nahmen bei jeder Dosierung 1 Kapsel aus Flasche A und 1 Kapsel aus Flasche B. Jede Flasche enthält 32 Kapseln (insgesamt 64 Kapseln), was für eine Dosierung von 4 Wochen + 4 Tagen ausreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysesets • Das Intent-to-Treat (ITT)-Analyseset umfasste alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die ITT-Population bildete die Grundlage für alle Wirksamkeitsanalysen. • Das Modifizierte Intent-to-Treat (mITT)-Analyseset umfasste alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und Lipid- sowie andere Wirksamkeitsmessungen in Woche 4 oder späteren Visiten hatten. Die mITT-Population wurde für alle sekundären Wirksamkeitsanalysen verwendet. • Die auswertbare MRI-PDFF-Population umfasste alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, das Studienmedikament erhielten und die Visite in Woche 12 mit auswertbaren MRI-PDFF-Messungen sowohl zu Beginn als auch bei Woche 12 abgeschlossen hatten. • Die auswertbare Leberbiopsie-Population umfasste alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, das Studienmedikament erhielten, mit zwei gültigen auswertbaren Leberbiopsien, eine zu Beginn und eine nach abgeschlossener Behandlung. Zusätzlich zu den folgenden Per-Protokoll-Populationen wurden weitere Analysen an der auswertbaren Leberbiopsie-Population durch eine Post hoc Per-Protokoll-Population durchgeführt, falls erforderlich. • Die 12-Wochen Per Protokoll Population umfasste alle Patienten mit auswertbaren MRI-PDFF, die während der ersten 12 Wochen keine wesentlichen Protokollabweichungen hatten. Die folgenden Kriterien wurden für wesentliche Abweichungen vor der Entblindung der Behandlungszuweisung bewertet: ○ Keine Verletzungen der Einschlusskriterien;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Studienmedikament wurde vor Woche 12 nicht abgesetzt; ○ Patienten mit $\leq 75\%$ Compliance über den Verlauf der initialen 12-wöchigen Behandlungsperiode und/oder den Zeitraum zwischen Woche 8 und Woche 12; ○ Keine Einnahme von verbotenen Begleitmedikamenten während der 12-wöchigen Behandlungsperiode; ○ Nicht entblindet während der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsperiode; und ○ Keine anderen wesentlichen Protokollverletzungen während der 12-wöchigen Behandlungsperiode. Die 12-Wochen Per Protokoll Population wurde verwendet, um die Robustheit der Analyse der Ergebnisse des Leberfettanteils mittels MRI-PDFF während der 12-wöchigen Behandlungsperiode zu bewerten. • Die 36-Wochen Per Protokoll Population umfasste alle Patienten mit auswertbaren MRI-PDFF, die eine MRI-PDFF-Messung in Woche 36 und eine Leberbiopsie zu Beginn und in Woche 36 hatten. Die 36-Wochen Per Protokoll Population wurde verwendet, um die Robustheit der Analyse der Ergebnisse des Leberfettanteils von MRI-PDFF während des 36-wöchigen Zeitraums zu bewerten. Patienten konnten potenziell von der 36-Wochen Per Protokoll Population ausgeschlossen werden, wenn der Patient: ○ Jegliches verbotene Begleitmedikament während der Behandlungsperiode von Woche 12 bis 36 eingenommen hat; oder ○ Patienten, die eine Therapieadhärenz von $\leq 75\%$ über den Verlauf der Behandlungsperiode von Woche 12 bis 36 und/oder den Zeitraum zwischen Woche 30 bis 36 hatten. Eine non-compliance von Woche 30 – 36 gilt nicht als protokollgemäß für Woche 36 Labortests und Woche 36 MRI-PDFF; Non-Compliance zwischen Woche 30 – 36 mit Medikamenten-Compliance für Woche 12 – 36 $> 75\%$ sind protokollgemäß für Leberbiopsie. Für Patienten, die in die 36-Wochen Per Protokoll Population mit einer Leberbiopsie in Woche 36 aufgenommen wurden, welche mehr als zwei Wochen nach der letzten Dosis gemessen wurde, wurden diese Leberbiopsiewerte nicht in der 36-Wochen Per Protokoll Analyse für Leberbiopsieresponder verwendet. • Die Sicherheits-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und wurde für alle Sicherheitsanalysen verwendet. Die Sicherheits-Population ist identisch mit der ITT-Population. Allgemeine Methoden • Zur Zusammenfassung der kontinuierlichen Daten wurden deskriptive Statistiken (Anzahl der Patienten, Mittelwert,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) verwendet. Diskrete Messwerte wurden anhand von Zählungen und Prozentsätzen zusammengefasst. Endpunkte Der primäre, die wichtigsten sekundären und die Subgruppenanalyse des primären Endpunkts, die in Woche 12 und Woche 36 durchgeführt wurden, basierten auf der MRI-PDFF-auswertbaren Population. Die Analysen aller anderen sekundären Endpunkte basierten auf der mITT-Population. Die Baseline für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen wurde als Baseline-Visite (Tag 1) definiert. Wenn die Messung bei dieser Visite fehlte, wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des randomisierten Studienmedikaments verwendet. Gegebenenfalls wurde bei der Anwendung eines ANCOVA-Modells LOCF zur Imputation fehlender Werte verwendet. Für bestimmte Endpunkte wurden MMRM-Analysen verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse zu testen. Bei Verwendung der MMRM-Analyse wurden fehlende Werte nicht imputiert. Für alle Endpunkte wurden die aktiven Resmetirom-Dosen in einer Gruppe zusammengefasst, um sie mit Placebo zu vergleichen. Die Analysen zu den MRI-PDFF-Endpunkten wurden bei ehemaligen Placebo-Patienten und ehemaligen Resmetirom-Patienten mit einer Dosiserhöhung während der Folgestudie (im Vergleich zur Hauptstudie) durchgeführt. Für die Leberbiopsie-Analyse wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um die Prozentsätze zwischen Resmetirom und Placebo zu vergleichen. Die Konfidenzintervalle und p-Werte werden ebenfalls angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Analysen der prozentualen Veränderung und der absoluten Veränderung der hepatischen Fettfraktion in Woche 12 wurden für die MRI-PDFF auswertbare Population in den folgenden Subgruppen durchgeführt: • Geschlecht (männlich, weiblich); • Gewichtsverlust seit dem Screening (< 5 % Gewichtsverlust in Woche 12, ≥ 5 % Gewichtsverlust in Woche 12); • Ethnizität (Hispanisch oder Latino, Nicht-Hispanisch oder Latino); • T2D (ja oder nein); • PNPLA3 SNP Phänotyp (homozygot, heterozygot, negativ) • Fibrosestadium (0 – 1 [Gesamt], 2 – 3); • NAS Score (≤ 4, > 4); • Woche 12 SHBG-Gruppe (≥ 75 %, < 75 % Veränderung zur Baseline bis Woche 12); • Leberfettanteil zur Baseline (< 20 %, ≥ 20 %); und • Expositionsgruppe (AUC < 2700 ng hr/ml, AUC ≥ 2700 ng hr/ml). Die Analysen der prozentualen Veränderung und der absoluten Veränderung der hepatischen Fettfraktion in Woche 36 wurden für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die MRI-PDFF auswertbare Population in den folgenden Subgruppen durchgeführt: • Woche 36: SHBG-Gruppe ($\geq 88\%$, $< 88\%$ Veränderung zu Baseline bis zum durchschnittlichen SHBG nach Woche 12); und • Expositionsgruppe (AUC < 2700 ng hr/ml, AUC ≥ 2700 ng hr/ml).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-46
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Resmetirom 80 mg + optimierte Standardtherapie a) 84 b) 84 c) 78 Abschluss Woche 36: 74 Placebo + optimierte Standardtherapie a) 41 b) 41 c) 38 Abschluss Woche 36: 34
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Resmetirom-Studienarm 80 mg (n = 84) <u>Studienabbruch vor Woche 36: n = 10</u> • UE: n = 3 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 2 • Lost to Follow-up: n = 5 Placebo-Studienarm (n = 41) <u>Studienabbruch vor Woche 36: n = 7</u> • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 2 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 1 • Lost to Follow-up: n = 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 18. Oktober 2016 Einschluss des letzten Patienten: 31. Juli 2017 Studienende: 28. Januar 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 28.01.2019 beendet. Zu diesem Zeitpunkt hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

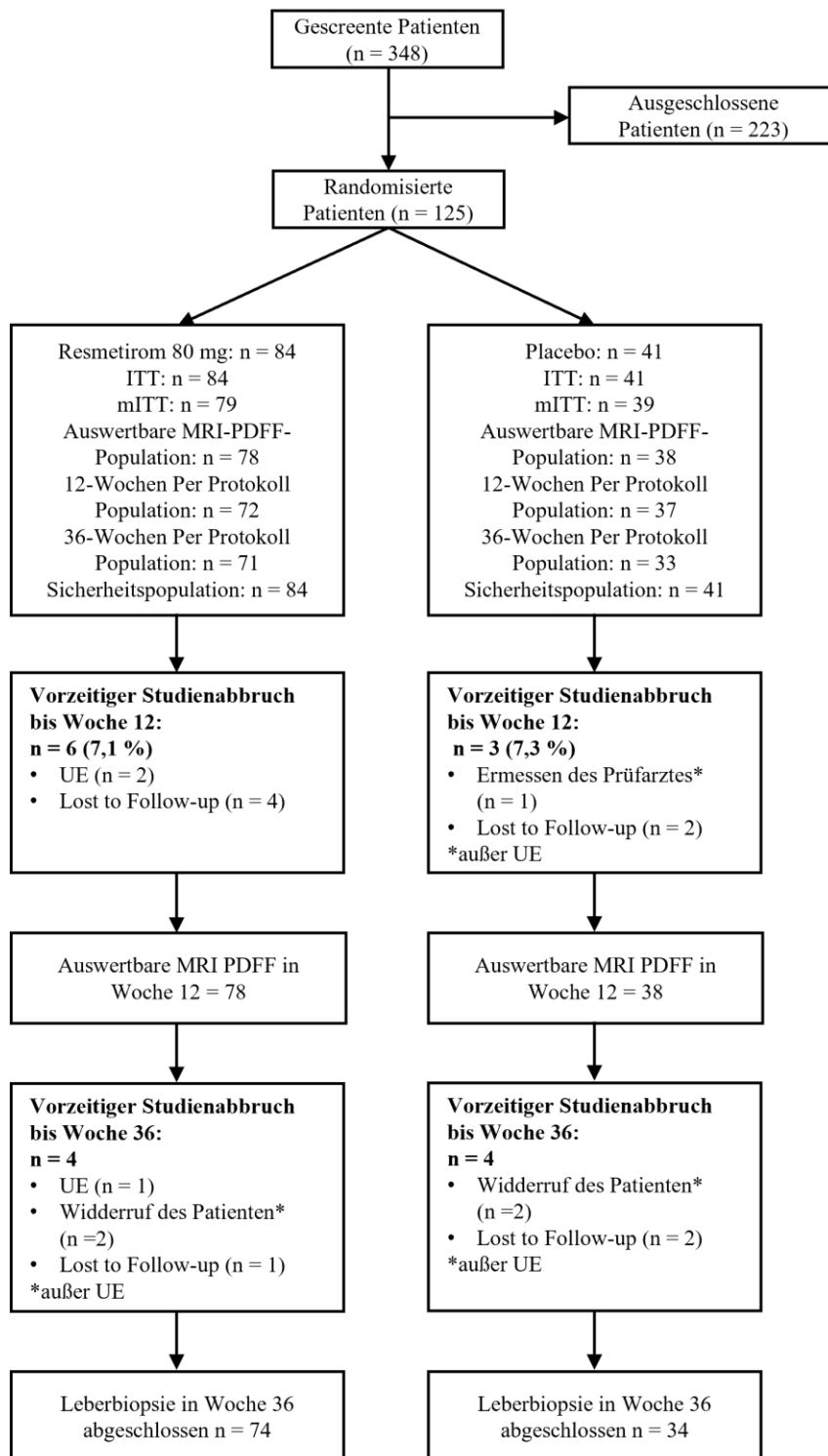


Abbildung 4-46: Darstellung des Patientenflusses in der Studie MGL-3196-05

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAESTRO-NAFLD-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie MAESTRO-NAFLD-1 war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit und der Biomarker von Resmetirom bei Patienten mit MASLD mit einem OL-Studienarm. <u>Primäres Studienziel</u> Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von einmal täglich oral verabreichtem Resmetirom 80 mg oder 100 mg im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen anhand des Auftretens von UE. Dieselben Studienziele gelten für den OL-Studienarm mit 100 mg oral verabreichtem Resmetirom bei nicht zirrhotischen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Die ersten 34 Patienten wurden dem OL-Studienarm zugeteilt, danach randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 bis 171 Patienten im OL-Studienarm sind, dann Wechsel zu 1:1:1 in die doppelblinden Studienarme). Verblindung: doppelblind mit einem OL-Studienarm Design: vierarmig, parallel, placebokontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III Studienhorizont: 52 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die Änderungen in den folgenden Amendments dokumentiert: Amendment 1 (06. November 2019) Amendment 1 enthält modifizierte primäre und sekundäre Endpunkte der klinischen Studie, um mit den primären Zielen der Studie übereinzustimmen, die darin bestehen: - Die Sicherheitspopulation bei Patienten mit MASH zu erweitern, um die Sicherheitsdatenbank zu unterstützen und mehr Langzeit-Sicherheitsdaten in der Zielpopulation für die Indikation, die Behandlung von MASH, zu erhalten. - Zusätzliche nicht-invasive Biomarker-Daten in der Zielpopulation zu sammeln, einschließlich sowohl pharmakodynamischer als auch potenzieller Wirksamkeitsdaten zu Lipiden, MASH-Biomarkern und Bildgebung. Die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden so ausgewählt, dass robuste, auf statistische Multiplizität kontrollierte Daten gewonnen wurden. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassen Biomarker, von denen bekannt ist, dass sie durch Resmetirom beeinflusst werden, was sich letztlich als wichtig für die nicht-invasive Überwachung der MASH-Behandlungsantwort und für die Charakterisierung der kardiovaskulären Sicherheit und der potenziellen kardiovaskulären Vorteile von Resmetirom, einschließlich der Lipidsenkung, erweisen könnte. Um klarzustellen, dass die Endpunkte nicht als Indikationen für Resmetirom etabliert sind,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde der Begriff „Wirksamkeit“ entfernt und durch die Begriffe „Biomarker“ oder „potenzielle Wirksamkeitsmarker“ ersetzt. Durch die Änderung wird die Anforderung „Hyperlipidämie“ aus den Einschlusskriterien gestrichen. Den Patienten wird nahegelegt, jedoch nicht vorgeschrieben, eine optimierte Standardtherapie für metabolische Risikofaktoren zu erhalten. Insofern stellen sie eine hervorragende Population dar, um Sicherheits-, pharmakodynamische und Biomarker-Daten zu sammeln, sind jedoch möglicherweise nicht optimal behandelt, um die Bezeichnung „Hyperlipidämie unter Standardtherapie“ zu unterstützen. • Hinzugefügt wurde, dass Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung, $eGFR \geq 30$ und < 45, für den Open-Label-Arm der Studie berechtigt sind. • Titel, statistischen Analysepopulationen und statistischen Methoden wurde aktualisiert, um den Hauptzweck des Protokolls wiederzugeben • Es wurde ergänzt, dass die Bestimmung der metabolischen Risikofaktoren im Ermessen des Prüfarzts liegt und auf historischen Labortests für Dyslipidämie oder Insulinresistenz und/oder der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten gegen Dyslipidämie, Diabetes und/oder Bluthochdruck beruhen kann. Amendment 2 (20. März 2020) • Geändertes Einschlusskriterium Nr. 7: Fenofibrat hat keinen kardiovaskulären Nutzen gezeigt, ist mit Erhöhungen der Leberenzyme verbunden und bei fortgeschrittener Lebererkrankung kontraindiziert. Es kann jedoch, obwohl nicht bewiesen, einen Sicherheitsvorteil bei Patienten mit sehr hohen TG-Werten bieten, indem es das Risiko einer Pankreatitis reduziert und bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Nachweis von sehr hohen TG zugelassen ist. Das überarbeitete Protokoll enthält zusätzliche Formulierungen, die die Forscher über Einschränkungen der Fenofibrat-Dosierung bei fortgeschrittener Lebererkrankung informieren (Abschnitt 8.6.1). Bereits eingeschlossene Patienten, die Fenofibrat einnehmen, auch wenn nicht wegen sehr hoher TG, können in der Studie bleiben, da es bei den meisten Patienten, die Fenofibrat einnehmen, keine Sicherheitsbedenken gibt. Studien zu Arzneimittelinteraktionen mit ähnlichen Statinen haben nur milde Interaktionen gezeigt. Klinische Daten haben keine negativen Auswirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von moderaten Dosen von Statinen und Resmetirom nachgewiesen. Moderate Dosen von Lovastatin bis zu 40 mg und Pitavastatin bis zu 2 mg wurden zur Liste der erlaubten Statine hinzugefügt und andere stabile Dyslipidämie-Therapien erlaubt, die nicht ausdrücklich als ausgeschlossen aufgeführt sind. • Ausschluss Nr. 3: Patienten, die eine T4-Substitution $> 75 \mu g$ erhielten und eine Thyreoidektomie hinter sich hatten, durften in den doppelblinden Arm aufgenommen werden. • In Ausschlussgrund Nr. 17 wurde das Thrombozytenniveau auf 100K gesenkt, solange kein Hinweis auf eine Zirrhose vorliegt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Fib-4 < 3,5). Die meisten Ursachen für Thrombozytopenie stehen nicht im Zusammenhang mit Lebererkrankungen und spiegeln häufig normale Variabilität wider. Resmetirom hat keinen Einfluss auf die Thrombozytenwerte gezeigt. • Erläuterung Ausschlusskriterium Nr. 22 in Bezug auf die Erhebung von EKG-Wiederholungen. • Hinzufügung der Erhebung WPAI-NASH alle 6 Monate und Reduzierung der Häufigkeit der PRO-Berichterstattung. • Abschnitt 7.5.2 (Erhöhungen der Lebertransaminasen): Aktualisierte Abbruchkriterien für das Studienmedikament zur Berücksichtigung der FDA-Richtlinien (FDA Guidance for Industry (2009): DILI: Premarketing Clinical Evaluation). • Da der OL-Arm eine reale Dosierungssituation widerspiegelt, wurde eine Formulierung hinzugefügt, die es dem Prüfarzt erlaubt, in Absprache mit dem Sponsor eine Dosisanpassung bei der nächsten planmäßigen Visite vorzunehmen, einschließlich vor Woche 12 bei einer planmäßigen Studienvsiste, wenn Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit bestehen. Eine spätere Rückkehr zu einer 100 mg-Dosis war möglich, wenn die Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit ausgeräumt waren. • Resmetirom wurde in mehreren Patienten in Phase 1-Studien mit Furosemid dosiert, einschließlich Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung, ohne Sicherheitsprobleme. Es gibt keine Sicherheitsbedenken bei gleichzeitiger Gabe von Clopidogrel und Resmetirom und nur eine milde Erhöhung der Resmetirom-Spiegel. Diese Medikamente wurden von der Liste der eingeschränkten Begleitmedikationen gestrichen. • Tetracycline wurden von der Liste der ausgeschlossenen MASH-verursachenden Medikamente gestrichen, da nur Tetracyclin bei hohen i. v.-Dosen schwach mit MASH in Verbindung gebracht wurde und Tetracyclin nicht mehr i. v. verabreicht wird. Andere Tetracycline wurden nicht kausal mit MASH in Verbindung gebracht. • Liste der eingeschränkten Begleitmedikationen aktualisiert. Amendment 3 (07. Juni 2020) • Die Anzahl der Patienten offenen Studienarm wurde von etwa 100 auf etwa 200 erhöht, um zusätzliche Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und eine Kohorte von Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose einzuschließen. Die Gesamtzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollen, wurde auf 800 aktualisiert, und die Anzahl der Patienten, die jedem doppelblinden Behandlungsarm zugeordnet werden, wurde auf mind. 200 geändert. • Das Screening-Zeitfenster wurde von 6 auf 8 Wochen verlängert, um mehr Flexibilität zu ermöglichen. • Nach der Überprüfung der Sicherheitsdaten bei Patienten mit T4 > 75 µg im OL-Arm können nun auch Patienten mit höheren (Standard-)Dosen von T4 (> 75 µg) in den doppelblinden Behandlungsarm randomisiert werden. • Patienten mit einer geeigneten historischen Leberbiopsie, die als Fibroestadium 0 bewertet wurde, mussten innerhalb der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten 6 Monate einen FibroScan mit $kPa \geq 5,5$ oder eine MRE mit $kPa \geq 2,0$ haben. - Die Berechnung von MDRD-4 wurde hinzugefügt. MDRD-6 wurde weiterhin für die Aufnahme verwendet. MDRD-4 wurde ebenfalls berechnet und gemeldet, da MDRD-4 typischerweise zur Definition von Gruppen mit Nierenfunktionsstörungen verwendet wird. - In Abschnitt 6.1.5 wurden MRI-PDFF/MRE/cT1-Bewertungen durchgeführt, wenn ein Patient aus der Studie ausscheidet und mind. die entsprechenden Baselinemessungen hatte. - Flexibilität in Bezug auf den DXA-Zeitplan, um zu ermöglichen, dass der DXA-Scan zur gleichen Zeit wie die MRI-PDFF bis zu 1 Woche nach der Randomisierung durchgeführt werden konnte, mit einer Erlaubnis von bis zu 2 Wochen nach der Randomisierung. Amendment 4 (11. November 2020) - Die Anzahl der Patienten wurde auf etwa 1400 erhöht, um zusätzliche MASLD-Patienten und weitere Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose einzuschließen. Die Anzahl der Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose wurde von 30 auf etwa 150 aktualisiert. - Es wurde angegeben, dass Patienten, die in der Studie MGL-3196-11 aufgrund eines Leberbiopsieergebnisses von entweder F2 oder F3 mit NAS 3, Steatose 1, Ballonierung 1, Entzündung 1 oder NAS 3 und Ballonierung 0 aus der Studie ausgeschlossen wurden, für den OL-Arm in Frage kamen. - Weiterhin wurde klargestellt, dass Patienten für 30 Tage vor der Randomisierung auf einer stabilen, standardmäßigen Dyslipidämiebehandlung sein müssen, die während der gesamten Studie aufrechterhalten werden konnte, außer bei den angegebenen Ausnahmen. - Die Einschlusskriterien für die kompensierte MASH-Zirrhose wurden geändert, um den Prüfern zusätzliche Anweisungen zur Ausschließung anderer Formen der Zirrhose und zur Beurteilung des Kompensationsgrades zu geben. Außerdem wurde hinzugefügt, dass während der 52-wöchigen Studie in dieser Population, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen, Ereignisse einer Leberdekompensation zu erwarten sind. - Es wurde klargestellt, dass der Ausschluss von Fenofibrat sowohl bei der Eignung als auch während der gesamten Studie gilt. - Die post-dose Exposition in Woche 2 (bei Zirrhotikern), die eine Dosisreduktion auslöst, wurde geändert: Resmetirom-Exposition „650 ng/ml und SHBG 200 %“ wurde in „1500 ng/ml und SHBG 200 %“ geändert. - Im Prüfplan ist vermerkt: Bei Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose konnte die Dosis auch auf 40 mg pro Tag oder 80 mg jeden zweiten Tag reduziert werden, wenn Anzeichen für eine stärkere Beeinträchtigung der Leberfunktion vorlagen (z. B. schwere Leberfunktionsstörung) und/oder nach Ermessen des Prüfers bei Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit“. Basierend auf neuen Richtlinien (Treeme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2020) konnte ein erhöhter MELD ein Hinweis auf fortgeschrittenere Leberfunktionsstörung und Dekompensation bei Patienten mit Child Pugh A oder B sein. • Es wurde ein Verweis aufgenommen, dass die T4-Ersatzdosis während der Studie vom Prüfarzt oder Hausarzt in Absprache mit dem Prüfarzt angepasst werden musste, um TSH im normalen Bereich ($> 0,4$ und $< 6,0$) zu halten. Diese Änderung basiert auf dem TSH-Monitoring während der Studie. • Der Tippfehler in Ausschlusskriterium Nr. 11 wurde korrigiert, um anzuzeigen, dass ein MELD-Score ≥ 12 ausgeschlossen war, wenn er auf eine Lebererkrankung zurückzuführen war. Ein MELD-Score ≥ 12 bei Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose war erlaubt. • Die Liste der verbotenen Medikamente wurde aktualisiert (Ausschluss älterer psychiatrischer Medikamente entfernt). Amendment 5 (08. Januar 2021) • Zugelassen waren nur Child Pugh A, einschließlich Bilirubin $< 2,0$ (aktuelles Protokoll) und MELD < 12 (MELD aufgrund einer Lebererkrankung; Ausnahmen für MELD, die nicht durch eine Lebererkrankung verursacht werden, sind u. a. Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen (oder INR-Laborartefakte), Nierenerkrankungen, die nicht mit einer Lebererkrankung zusammenhängen, dokumentiertes Gilbert-Syndrom (direktes Bilirubin $\leq 0,7$)). • Bei Patienten mit Leberbiopsie-bestätigter MASH-Zirrhose und/oder klinischer Progression zur MASH-Zirrhose mit einer historischen Biopsie, die eine fortgeschrittene nicht zirrhotische MASH zeigte, musste der Baselinewert des MRI-PDFF $\geq 4\%$; bei Patienten ohne biopsisch bestätigte MASH-Zirrhose (klinische Diagnose), wahrscheinlicher MASH, musste der Baselinewert des MRI-PDFF $\geq 5\%$ sein, um signifikante MASLD zu dokumentieren. • Hinzufügen von verschärften Überwachungs- und Abbruchkriterien bei potenzieller und dokumentierter hepatischer Dekompensation. Diese Kriterien galten für den Zirrhose-Arm, schlossen jedoch nicht Patienten aus, die in anderen Armen der Studie eingeschlossen waren, wenn sie Anzeichen einer hepatischen Dekompensation zeigten. Amendment 6 (21. Januar 2022) • Änderungen an den Studienzielen und Endpunkten wurden zusammen mit Überarbeitungen der statistischen Methodik und des Analyseplans für diese Studie aufgenommen. Die Überarbeitungen bieten zusätzliche Klarstellungen und ändern nicht den Gesamtzweck der Studie. • Die Anzahl der für die Zirrhose-Kohorte geplanten Patienten wurde auf 185 erhöht. Im statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) wurde die folgende Version verwendet: Version 1.0 (20. Januar 2022) Die Analysemethoden für alle Inferenzanalysen wurden von MMRM auf ANCOVA umgestellt, um den regulatorischen Richtlinien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen und die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erforschung potenzieller informativer Dropouts (fehlende Daten) zu entsprechen. Die Hyperlipidämie-Population, die MRI-PDFF-Population der Woche 16 und die Per-Protocol-Population, die zuvor im Protokoll angegeben waren, wurden geändert und/oder eliminiert (Hyperlipidämie-Population). Eine Reihe neuer Analysepopulationen wurde im Abschnitt Analysepopulation und in jedem der Abschnitte zu den wichtigsten sekundären Endpunktanalysen definiert. Alle statistischen Analysen und die Datenverarbeitung wurden daher angepasst. Die Populationen der primären Wirksamkeitsanalyse für die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden unter Verwendung der modifizierten ITT-Analysepopulationen für Lipide und MRI-PDFF aktualisiert. Der sekundäre wichtige Endpunkt Pro-C3 wurde aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit des Pro-C3-Tests durch den sekundären wichtigen Endpunkt FibroScan kPa ersetzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, war es erlaubt an der Studie teilzunehmen: 1. Bereitschaft an der Studie teilzunehmen und eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. 2. Männliche und weibliche Erwachsene, die ≥ 18 Jahre alt waren. 3. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mit negativem Serum-Schwangerschaftstest (humanes Choriongonadotropin beta), die nicht stillten, nicht planten, während der Studie schwanger zu werden, und sich bereit erklärten, während der gesamten Studie zwei hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden ODER weibliche Patienten die keine Kinder bekommen können (d. h. chirurgisch [bilaterale Oophorektomie, Hysterektomie oder Tubenligatur] oder natürlich steril [> 12 aufeinanderfolgende Monate ohne Menstruation]). Zu den hochwirksamen Verhütungsmethoden gehören Kondome mit Spermizid, Diaphragma mit Spermizid, hormonelle und nicht-hormonelle IUP, hormonelle Empfängnisverhütung (Östrogene stabil ≥ 3 Monate), ein vasktomierter männlicher Partner oder sexuelle Abstinenz (definiert als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr), ab Screening, während der gesamten Studie und für mind. 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Der Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr war nur dann akzeptabel, wenn dies die übliche Praxis des Patienten ist. 4. Männliche Patienten, die ab dem Zeitpunkt des Screenings bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Dosis des Studienmedikaments mit einer gebärfähigen Partnerin sexuell aktiv waren, mussten entweder chirurgisch steril sein (bestätigt durch dokumentierte Azoospermie ≥ 90 Tage nach dem Eingriff); völlige Abstinenz vom Geschlechtsverkehr als bevorzugte Lebensweise praktizieren (periodische Abstinenz ist nicht akzeptabel); bei jeder sexuellen Aktivität ein Kondom für Männer verwenden; oder eine vom Prüfarzt als angemessen erachtete Verhütungsmethode. Alle männlichen Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mussten sich bereit erklären, bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Dosis des Studienmedikaments kein Sperma zu spenden. 5. Vermutete oder bestätigte MASH/MASLD-Diagnose, die durch die historischen Daten nahegelegt wird und mind. eins der folgenden Kriterien erfüllt: • FibroScan mit $\text{kPa} \geq 5,5$ und $< 8,5$; $\text{CAP} \geq 280 \text{ dB.m}^1$ ODER $\text{MRE} \geq 2,0$ und $< 4,0$; $\text{MRI-PDFF} \geq 8 \%$ Leberfett im Einklang mit Steatose ≥ 1 und Fibrorestadium < 4. • Kürzlich durchgeführte Leberbiopsie (innerhalb der letzten 2 Jahre), die MASH/MASLD mit Steatose dokumentiert und eine der folgenden Eigenschaften aufwies: a. $\text{NAS} \geq 4$, Steatose ≥ 1, mit Fibrorestadium 0 (F0) ODER mit F1A/1C und PRO-C3 < 14 b. $\text{NAS} < 4$, Steatose ≥ 1, mit Fibrorestadium ≤ 3 c. $\text{NAS} \geq 4$, Steatose ≥ 1, Fibrorestadium ≤ 3 ohne Ballonierung Anmerkung: Nach Abschluss der Rekrutierung der doppelblinden Arme konnten Patienten, die alle anderen Kriterien erfüllen und ein Leberbiopsieergebnis aus Studie MGL-3196-11 mit den folgenden Merkmalen hatten, in den aktiven, OL-Behandlungsarm der MAESTRO-NAFLD-1 (100 mg Dosis) aufgenommen werden: a. $\text{NAS} = 3$, Steatose 1, Ballonierung 1, Entzündung 1 mit F2 oder F3 b. $\text{NAS} = 3$, Ballonierung 0 mit F2 oder F3 • Für den kompensierten MASH-Zirrhose-Arm mussten berechnete Patienten eine kompensierte MASH-Zirrhose haben, die durch eine Leberbiopsie diagnostiziert wurde, die MASH mit Fibrose im Stadium F4 (entweder historische oder aktuelle Biopsie) oder eine historische Biopsie mit MASH-Fibrose F2-F3 mit anschließender Progression zu MASH-Zirrhose, wie von einem erfahrenen Hepatologen/Gastroenterologen diagnostiziert. Diese Diagnose konnte eine dokumentierte MASH-Fibrose ($F \leq 4$) aus einer historischen Leberbiopsie aus den letzten fünf Jahren (wenn $< F4$, Nachweis der Progression benötigt) beinhalten, und sollte klinische oder labordiagnostische/bildgebende Nachweise dafür vorlegen, dass es sich bei der Grunderkrankung um eine MASH-Zirrhose und nicht um eine Zirrhose aufgrund einer anderen Ätiologie handelt. Diese Begründung sollte sofern verfügbar auf früheren histologischen Nachweisen von MASH, und auf anderen Elementen wie dem aktuellen und historischen Stoffwechselprofil basieren sowie dokumentieren, dass frühere Untersuchungen zum Ausschluss anderer potenzieller Ursachen von Zirrhose ausgeschlossen wurden (z. B. alkoholische Leberkrankheit anhand Historie; Marker für chronische Virushepatitis; Autoimmunserologien einschließlich ANA und ASMA; AMA falls zutreffend; Eisenuntersuchungen; und andere, je nach klinischer Beurteilung durch den Gastroenterologen/Hepatologen). Die Zirrhose musste gut

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kompensiert sein und es durfte keine Vorgeschichte einer Dekompensation vorliegen. • Kompensierte MASH Zirrhose bei Screening und Baseline beinhaltete: ○ Child Pugh-A (Score 5 – 6) (konnte entweder eine leichte hepatische Enzephalopathie ODER einen leichten diuretischen Aszites ODER Albumin $< 3,5$ und $\geq 3,2$ (nicht zwei davon, es sei denn, sie ließen sich durch Gilbert-Syndrom oder nicht-hepatische Ursachen erklären)). ○ MELD < 12 bei Screening/Baseline, es sei denn MELD ≥ 12 basierend auf nicht Zirrhose assoziierten Parametern (z. B. erhöhter INR durch Antikoagulation, Bilirubinanstieg aufgrund eines dokumentierten Gilbert-Syndroms, erhöhter Kreatininwert aufgrund einer Nierenerkrankung (nicht hepatisch)). ○ Albumin $\geq 3,2$ ○ Bilirubin < 2 (außer dokumentiertes Gilbert-Syndrom) Anmerkung: Während der 52-wöchigen Studie konnte es zu einer Dekompensation der Leber kommen, insbesondere bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung zu Studienbeginn. Gemäß dem Protokoll musste die Kompensation der Leber zu Studienbeginn bestätigt werden, nicht nur beim Screening. Das Vorhandensein von Varizen in der Abwesenheit von blutenden Varizen war zulässig, aber insbesondere mittelgroße bis große Varizen konnten auf eine fortgeschrittene portale Hypertension und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Dekompensation hinweisen. Anmerkung: Falls F0 musste auch innerhalb der letzten Monate FibroScan mit kPa $\geq 5,5$ ODER MRE $\geq 2,0$ vorhanden sein (keine Obergrenze). Anmerkung: Bei Patienten die $> 75 \mu\text{g T4}$ einnahmen war ein FibroScan von kPa $\geq 5,5$ zulässig (keine Obergrenze). Anmerkung: Bei Patienten mit GFR ≥ 30 und < 45 (OL-Studienarm) war ein FibroScan von kPa $\geq 5,5$ zulässig (keine Obergrenze). Anmerkung: Die Erfüllung von Einschlusskriterium 5 sollte auf der Grundlage medizinischer und labortechnischer Daten (FibroScan, Leberbiopsie) in der Vergangenheit bestimmt werden und vor der Einverständniserklärung und dem Screening festgelegt werden. Anmerkung: FibroScan musste beim Screening nicht wiederholt werden, wenn beim Vorscreening und/oder in den letzten 3 Monaten ein FibroScan durchgeführt wurde (einschließlich Studie MGL-3196-11). Historische Leberbiopsie durften nicht mit einer signifikanten Abnahme des Körpergewichts $\geq 5 \%$ seit der Biopsie oder begleitender Behandlung mit einem neuen Medikament, das die Steatose beeinflussen könnte, einhergehen. 6. Patienten MUSSTEN das Einschlusskriterium 5 erfüllen, bevor sie eine MRI-PDFF erhielten (es sei denn, ein Patient verfügte über eine bestehende qualifizierende MRI-PDFF). MRI-PDFF-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Fettanteil $\geq 8\%$ gemessen während der Screening Periode (Baseline MRI-PDFF) oder ein historischer MRI-PDFF ≤ 8 Wochen (+ 3 Tage) alt zum Zeitpunkt der Randomisierung. Anmerkung: Als Baselinewert musste in geeigneter MRI-PDFF mit einem Fettanteil $\geq 8\%$ erhalten werden (musste nicht wiederholt werden wenn ≤ 8 Wochen [+ 3 Tage] vor dem erwarteten Zeitpunkt der Randomisierung durchgeführt wurde und es keine Gewichtsveränderung $> 5\%$ in dem Zeitintervall gab). Patienten mit Kontraindikationen für MRI-PDFF (z. B. Metallprothesen oder unkontrollierte dokumentierte Klaustrophobie, Körpergewicht überschreitet die Grenze des Geräts) oder die an einem Untersuchungsort gescreent wurden, an dem kein MRI-PDFF verfügbar war, konnten an der Studie teilnehmen, wenn sie einen FibroScan mit CAP $\geq 300 \text{ dB.m}^{-1}$ oder CAP ≥ 280 mit historischer Leberbiopsie die Steatose ≥ 1 zeigte, aufwiesen. Anmerkung: Wenn eine historische Leberbiopsie eine Steatose von 0 zeigte und es in letzter Zeit keine Veränderung des Stoffwechselstatus wie z. B. eine Gewichtszunahme gab, war der Patient nicht zur Teilnahme berechtigt, außer aktuelle MRI-PDFF $\geq 8\%$. Anmerkung: MRI-PDFF $\geq 8\%$ und CAP ≥ 280 Cut-offs galten nicht für Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose. MRI-PDFF und FibroScan waren weiterhin erforderlich. Für Patienten mit Biopsie-diagnostizierter kompensierter MASH-Zirrhose musste eine geeignete MRI-PDFF $\geq 4\%$ vorliegen. Bei Patienten ohne Leberbiopsie mit wahrscheinlicher MASH-Zirrhose auf Grundlage einer klinischen Bewertung der metabolischen Risikofaktoren und des Fehlens einer alkoholischen oder anderen Form der Zirrhose musste das Baseline MRI-PDFF $\geq 5\%$ sein. Bei Zirrhose-Patienten mit Kontraindikationen für MRI-PDFF war ein CAP ≥ 280 erforderlich für die Teilnahme. 7. Die Teilnehmer mussten ≥ 30 Tage vor der Randomisierung eine stabile Standardtherapie gegen Dyslipidämie erhalten, die während der gesamten Studie beibehalten werden konnte, außer es traten die genannten Ausnahmen auf. Statine sollten mind. 2 Wochen vor der Randomisierung abends eingenommen werden und während der gesamten Studie weiterhin abends eingenommen werden. Patienten, die für eine Dyslipidämie-Therapie empfohlen wurden, aber Statine oder andere Dyslipidämie-Therapien nicht vertrugen, waren zulässig. Zu den zugelassenen Dyslipidämie-Therapien gehörten: • Rosuvastatin $\leq 20 \text{ mg}$ täglich. • Atorvastatin $\leq 40 \text{ mg}$ täglich. • Simvastatin $\leq 20 \text{ mg}$ täglich. • Pravastatin $\leq 40 \text{ mg}$ täglich. • Lovastatin $\leq 40 \text{ mg}$ täglich. • Pitavastatin $\leq 2 \text{ mg}$ täglich. • Ezetimib allein oder in Kombination mit einem der obigen Statine. • Omega III Fettsäuren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gallensäurebinder (z. B. Cholestyramin (Questran, Prevalite), Colestipol (Colestid, aromatisiertes Colestid) und Colesevelam (Welchol)) waren zulässig, wenn sie mind. 4 Stunden nach oder 4 Stunden vor der Dosis des Studienmedikaments eingenommen wurden. • Die Fenofibrat-Dosis musste vor der Randomisierung mind. 6 Wochen lang stabil sein und war für Patienten mit einer Vorgeschichte und/oder bestehenden sehr hohen TG (TG > 500 mg/dl) nach Ermessen des Prüfarztes zulässig. Wenn keine Vorgeschichte von und/oder bestehenden sehr hohen TG (TG > 500 mg/dl) vorlagen, war Fenofibrat aus der Studie ausgeschlossen. Bei Patienten, die Fenofibrat einnahmen und bei denen in der Vergangenheit keine hohen TG-Werte > 500 mg/dl festgestellt wurden, konnte der Sponsor in Absprache mit dem Prüfarzt die Einzelheiten des Falles überprüfen, um die Rechtfertigung für die Fenofibrat-Indikation auf Einzelfall-Basis zu bewerten. Anmerkung: Zu den empfohlenen Dosen von Statinen bei geeigneten Patienten mit kompensierter Zirrhose gehörten Atorvastatin (nicht empfohlen), Simvastatin ≤ 10 mg, Rosuvastatin ≤ 10 mg, Pravastatin ≤ 20 mg. Für zirrhotische Patienten ohne Anzeichen einer Leberfunktionsstörung oder mit leichter Leberfunktionsstörung waren die gleichen Dosen von Statinen zulässig wie für Nicht-Zirrhotoiker, mit Ausnahme von Atorvastatin, das auf ≤ 20 mg beschränkt war. Atorvastatin gilt bei Leberzirrhose als unsicher, da die Exposition bei leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung um ein Vielfaches (4 – 11fach) ansteigt. Patienten die 40 mg Atorvastatin erhielten, konnten auf 10 mg oder 20 mg Rosuvastatin umgestellt werden, was etwa 3-mal stärker ist als Atorvastatin. Die Umstellung von Atorvastatin auf eine vergleichbare Dosis Rosuvastatin (oder die Umstellung auf andere zugelassene Statine) konnte während des Screenings (bis zu 2 Wochen vor der Randomisierung) oder nach der Randomisierung bei bereits in die Studie aufgenommenen Patienten erfolgen. Patienten mit kompensierter Zirrhose, die bereits im Rahmen einer früheren Protokollversion in die Studie aufgenommen wurden (abgeschlossene Baseline-Untersuchung) und die Statin-Dosierungen einnahmen, die in dieser früheren Protokollversion erlaubt waren, durften in der Studie bleiben. Da Atorvastatin bei Zirrhose (mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung) aufgrund des erhöhten Atorvastatin-Risikos der Myopathie als unsicher gilt, wurde empfohlen, von Atorvastatin auf Rosuvastatin umzusteigen, z. B. Atorvastatin 40 mg auf Rosuvastatin 10 oder 20 mg, was während der Studie erlaubt war, entweder während der Screening-Phase oder nach der Randomisierung. Bei Patienten, die in den Zirrhose-Arm eingeschlossen waren, sollten die Medikamente und Dosierungen entsprechend dem Verordnungseticket und dem Grad der Leberschädigung eingeschränkt werden. Alle Fragen bezüglich der Verwendung von Begleitmedikamenten bei Patienten mit Zirrhose waren mit dem Sponsor abzusprechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anmerkung: Da die Lipid-Endpunkte während der Studie bewertet wurden, mussten Lipidtherapien für die Dauer der 52-wöchigen Studie stabil sein. Lipide waren während der Studie verblindet und von der Überwachung der Lipidwerte in lokalen Labors außerhalb der klinischen Studie wurde abgeraten. Sicherheitsbedenken, die zu einer Erhöhung/Veränderung der Lipidtherapie führten konnten, beinhalteten das Auftreten einer Laborwarnung für TG > 1000 oder andere akute Indikationen wie kardiovaskuläre Ereignisse. Bei auftretenden Nebenwirkungen konnten Statin und andere Lipidtherapien während der Studie reduziert, auf ein alternatives Statin oder cholesterinsenkendes Medikament umgestellt oder abgesetzt werden. Anmerkung: Bereits in die Studie aufgenommene Patienten, die Fenofibrat einnahmen, auch wenn nicht aufgrund sehr hoher TG, konnten in der Studie verbleiben, da bei den meisten Patienten, die Fenofibrat einnehmen, keine Sicherheitsbedenken bestehen. Anmerkung: Fenofibrat war ausgeschlossen bei Patienten mit kompensierter MASH Zirrhose. Anmerkung: Andere stabile Dyslipidämie-Therapien, die nicht spezifisch aufgelistet waren, wie z. B. PCSK9 Inhibitoren, waren zulässig. Anmerkung: Patienten mit einer Dyslipidämie-Therapie, die < 30 Tage vor der erwarteten Randomisierung begonnen wurde, konnten erneut untersucht werden, nachdem sich die Dyslipidämie-Therapie stabilisiert hat. Falls ein lipidsenkendes Medikament vor der Randomisierung abgesetzt wurde, konnte der Proband eine Woche nach dem Absetzen randomisiert werden. 8. eGFR ≥ 45 (doppelblinder Studienarm) oder ≥ 30 und < 45 (OL-Studienarm) anhand der MDRD-6. Ausschlusskriterien Patienten, die anfänglich nicht die Einschlusskriterien erfüllten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes erneut getestet oder gescreent werden, um festzustellen, ob sie für eine Teilnahme geeignet waren. Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: 1. Historie von signifikantem Alkoholkonsum für einen Zeitraum von mehr als 3 aufeinanderfolgenden Monaten innerhalb eines Jahres vor Screening. Anmerkung: Signifikanter Alkoholkonsum ist definiert als etwa zwei oder mehr alkoholische Getränke pro Tag für Männer, und etwa 1,5 oder mehr alkoholische Getränke für Frauen. Ein alkoholisches Getränk entspricht 12 Unzen (355 ml) Bier mit 5 % ABV, 5 Unzen (148 ml) Wein mit 12 % ABV oder 1,5 Unzen (44,4 ml) destillierten Spirituosen mit 40 % ABV. Anmerkung: CDT wurde beim Screening gemessen und Patienten mit $\geq 3,0$ % erhöhtem CDT wurden ausgeschlossen, außer es lagen andere Gründe für erhöhtes CDT vor. Falls CDT $> 2,47$ und $< 3,0$ erhöht war, sollten zusätzliche historische Patientendaten hinzugezogen werden, um Alkoholkonsum auszuschließen, der nicht mit den Ausschlussgrenzwerten des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokolls übereinstimmte. Signifikanter Alkoholkonsum war während der Studie nicht erlaubt. 2. Regelmäßiger Gebrauch von Medikamenten, die in der Vergangenheit mit MASLD in Verbindung gebracht wurden, einschließlich, aber nicht ausschließlich, den Folgenden: Amiodaron, Methotrexat, systemische Glukokortikoide in einer Dosierung von > 5 mg/Tag, Tamoxifen, Östrogene in Dosen, die höher sind als die für die Hormonersatztherapie oder Verhütung verwendeten, anabole Steroide außer Testosteronersatz, Valproinsäure und bekannte Lebertoxine für mehr als 4 Wochen innerhalb der letzten 8 Wochen vor dem ersten Screening. 3. Schilddrüsenerkrankungen: • Aktive Hyperthyreose. Anmerkung: Patienten mit einer Vorgeschichte von Hyperthyreose waren zur Teilnahme berechtigt. • Unbehandelte klinische Hypothyreose, definiert durch das TSH > 7 IU/l mit Symptomen einer Hypothyreose oder > 10 IU/l ohne Symptome. Anmerkung: TSH konnte einmal wiederholt werden, und wenn > 10 IU/l, selbst mit normalem FT4, konnten Patienten durch eine T4-Ersatztherapie stabilisiert und erneut auf ihre Eignung untersucht werden. Patienten mit einem TSH > 7 und < 10 ohne Symptome einer Hypothyreose waren geeignet, und der TSH-Wert konnte normal überwacht werden. • Patienten mit subklinischer Hypothyreose und Patienten, die eine stabile T4-Therapie erhielten, waren teilnahmeberechtigt. Während des Screenings und nach der Randomisierung waren geringfügige Anpassungen der T4-Dosis (12,5 – 25 µg alle 4 Wochen) gemäß der üblichen Behandlung zulässig. Anmerkung: Die Prüfarzte wurden gebeten, die TSH-Werte bei der Voruntersuchung, zu Studienbeginn und während der gesamten Studie zu überprüfen, insbesondere bei Patienten im OL- oder doppelblinden Studienarm, die T4 einnahmen, um festzustellen, ob die T4-Dosis angepasst werden musste (oder ob eine Anpassung der T4-Dosis dem behandelnden Arzt des Patienten empfohlen werden musste). Geringe Anpassungen der T4-Dosis (12,5 – 25 µg alle 4 Wochen) wurden erwartet und waren mit einer „stabilen“ T4-Therapie vereinbar. Bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis kann eine Restfunktion der Schilddrüse vorhanden sein, sodass sie in der Regel eine niedrigere Dosis benötigen als Patienten mit vollständiger Thyreoidektomie. Der Ziel-TSH-Wert konnte bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung > 1 sein. Anmerkung: MASH/MASLD steht im Zusammenhang mit einer verminderten Umwandlung des Prohormons T4 in das aktive Hormon T3 in der Leber und einem verringerten Verhältnis von freiem T3/rT3 im Plasma. Bei den meisten in die Studie eingeschlossenen Patienten, die T4 einnahmen, war keine Reduzierung der T4-Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erforderlich. Bei einigen MASLD-Patienten konnte während des Screenings oder nach der Randomisierung eine geringfügige Reduzierung der T4-Dosis erforderlich sein, um die TSH-Zielwerte aufrechtzuerhalten, was zumindest teilweise auf eine effizientere Umwandlung von T4 in T3 in der Leber (und reduziertes rT3) zurückzuführen ist, wie sie bei einer Resmetirom-Behandlung und/oder verbesserter Ernährung/Bewegung auftritt. 4. Bariatrische Operation oder Darmbypass-Operation in den letzten 5 Jahren vor der Randomisierung oder geplant während der Durchführung der Studie. 5. Gewichtszunahme oder -verlust von $\geq 5\%$ des Gesamtkörpergewichts innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung. (Anmerkung: Dies beinhaltete den Screening-Zeitraum). 6. HbA1c $> 9,0\%$ Anmerkung: Patienten mit HbA1c $> 8,0\%$ und $\leq 10,0\%$ sollten dokumentierte Bemühungen zur Kontrolle von HbA1c $\leq 8,0\%$ vorweisen. Falls keine dokumentierten Bemühungen zur Kontrolle von HbA1c vorlagen, konnten Patienten mit neuen oder höheren Dosen bestehender Diabetesmedikamente behandelt werden und waren für ein erneutes Screening 6 Wochen nach Beginn einer neuen antidiabetischen Therapie zugelassen, wenn der wiederholte HbA1c $\leq 9,0\%$ war. Die Patienten mussten ≥ 30 Tage vor der Randomisierung eine stabile Behandlung mit allen Diabetesmedikamenten, einschließlich aller neuen Dosen oder Medikamente, erhalten. Anmerkung: Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde eine stabile Diabetes-Therapie vorausgesetzt, die jedoch nach der Randomisierung modifiziert werden konnte, einschließlich Dosissteigerung, Wechsel oder Hinzufügen eines zusätzlichen Antidiabetikums, falls medizinisch indiziert (mit Ausnahme der Zugabe von GLP-1-Agonisten), um eine gute HbA1c-Kontrolle während der Studie zu gewährleisten. Die Prüfarzte sollten Diät und Bewegung wie im Protokoll beschrieben umsetzen. Anmerkung: Insulin-Dosierungen konnten während der Screening-Periode um bis zu 10 % verändert werden. 7. GLP-1-Agonisten-Therapie (z. B. Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid und Albiglutid), außer die Dosis war vor dem Screening über einen Zeitraum von 24 Wochen stabil. GLP-1-Therapeutika durften während der Studie nicht neu verabreicht oder die Dosis erhöht werden. Ein Wechsel innerhalb der Klasse von einem GLP-1-Agonisten zu einem anderen GLP-1-Agonisten mit einer als gleichwertig bewerteten Dosis war während der Studie zulässig. 8. Verwendung von hochdosiertem Vitamin E (> 400 IE/Tag), außer die Einnahme war vor der Randomisierung über einen Zeitraum von ≥ 24 Wochen stabil. Vitamin E konnte abgesetzt oder verringert werden, die Dosis konnte jedoch während der Studie nicht erhöht werden. 9. Das Vorliegen einer Zirrhose bei einer Leberbiopsie, die als Fibrose im Stadium 4 definiert war, war von den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisierten Armen ausgeschlossen. Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose waren für den aktiven OL-Behandlungsarm für kompensierte MASH-Zirrhose zulässig. Patienten mit dekompensierter Zirrhose, definiert durch hepatische Enzephalopathie ≥ 2, mit Aszites aufgrund von Zirrhose, die eine chronische Diuretikabehandlung erfordert, oder mit einer Vorgeschichte von Varizenblutungen waren ausgeschlossen. 10. Diagnose eines HCC. 11. MELD Score ≥ 10 durch Lebererkrankungen. Anmerkung: Ein MELD ≥ 12 musste das Ergebnis einer Lebererkrankung sein, um ausgeschlossen zu werden, NICHT jedoch isolierte Laboranomalien wie erhöhte Kreatininwerte aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung, INR-Anomalien infolge von Antikoagulanzen oder Laborfehlern und Bilirubinanstieg aufgrund des Gilbert-Syndroms. 12. Leberdekompensation oder -funktionsstörung, definiert durch das Vorliegen eines der folgenden Symptome: • Historie von Ösophagusvarizen, Aszites oder hepatischer Enzephalopathie. • Serumalbumin $< 3,5$ g/dl, außer wenn dies durch nicht-hepatische Ursachen erklärt werden kann. • INR $> 1,4$, außer dies ist auf therapeutische Antikoagulanzen oder einen Laborfehler zurückzuführen. Anmerkung: INR konnte einmal wiederholt werden, um die Eignung erneut zu prüfen. • Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN} = 1,2$ mg/dl. Anmerkung: Patienten mit Gilbert-Syndrom waren zulässig mit einem Gesamtbilirubinwert über $1,5 \times \text{ULN}$, wenn die Retikulozytenzahl innerhalb der normalen Grenzwerte lagen (in der Regel $0,5 - 2,5 \%$), das Hämoglobin innerhalb der normalen Grenzwerte lag, außer es lag eine chronische Anämie vor und es bestand kein Zusammenhang mit einer Hämolyse (normalerweise $13,5 - 17,5$ g/dl bei Männern; $12,0 - 15,5$ g/dl bei Frauen), und das direkte Bilirubin $< 20 \%$ des Gesamtbilirubins betrug. Anmerkung: Kompensierte zirrhotische MASH-Patienten, die sich für den aktiven OL-Behandlungsarm qualifizieren haben, konnten bei der Untersuchung und bei Studienbeginn folgende Merkmale aufweisen: leichte Enzephalopathie ODER auf Diuretika ansprechende Aszites ODER Albumin $< 3,5$ und $\geq 3,2$ (nicht mehr als eins davon) so lange sie die Kriterien für eine kompensierte MASH-Zirrhose Child Pugh A (Score 5 – 6) erfüllten; MELD < 12 (außer bei nicht hepatischen Ursachen oder Gilbert-Syndrom); Albumin $\geq 3,2$ und Bilirubin < 2 (außer bei dokumentiertem Gilbert-Syndrom). Anmerkung: Zulässige Patienten mit kompensierter Child-Pugh-A-MASH-Zirrhose konnten eine Vorgeschichte von nicht blutenden Varizen haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anmerkung: Gemäß Protokoll musste die Eignung zu Studienbeginn bestätigt werden. Wenn die Screening-Laborwerte des Patienten mit den Einschluss-/Ausschlusskriterien übereinstimmten, die Baseline Laborwerte jedoch Hinweise auf eine hepatische Dekompensation zeigten und die Voraussetzungen nicht erfüllt waren, musste der Patient möglicherweise die Laboruntersuchung wiederholen, um eine Dekompensation gemäß den Kriterien für eine engmaschige Überwachung und das Absetzen der Behandlung auszuschließen. 13. Chronische Lebererkrankungen: • Primäre biliäre Cholangitis. • Primäre sklerosierende Cholangitis. • Hepatitis B positiv (entsprechend der Definition in Appendix 2 des CSP). • HepC, definiert durch das Vorhandensein von HCV-AK und positiver HCV-RNA (getestet bei bekannter geheilter HCV-Infektion oder positivem HCV-AK bei Screening). Anmerkung: Patienten, die HCV-AK positiv und HCV-RNA negativ waren, die eine eindeutig dokumentierte HCV-Infektion (Vorgeschichte positiver HCV-RNA) hatten, waren teilnahmeberechtigt, wenn sie zuvor eine HCV-Behandlung erhalten haben und eine dokumentierte SVR von mind. 2 Jahren vor der voraussichtlichen Randomisierung hatten. • Historie oder Anzeichen einer aktiven Autoimmunhepatitis. • Historie oder Hinweise auf Wilson-Krankheit. • Historie oder Nachweis eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels. • Historie oder Nachweis einer genetischen Hämochromatose (erblich, primär). • Nachweis einer arzneimittelinduzierten Lebererkrankung, wie auf Grundlage der typischen Exposition und der Historie definiert. • Bekannte Obstruktion des Gallenganges. • Verdacht auf oder nachgewiesener Leberkrebs. 14. Aktive Autoimmunerkrankung, einschließlich aktiv behandeltem Lupus, rheumatoider Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung oder Autoimmunhepatitis, die innerhalb der letzten 12 Wochen eine systemische Behandlung erfordert haben oder eine dokumentierte Historie einer klinisch schweren Autoimmunerkrankung, einschließlich einer Autoimmunlebererkrankung oder eines Syndroms, das systemische Steroide oder immunsuppressive Mittel erfordert. Anmerkung: Patienten mit Vitiligo oder abgeklungenem Asthma/Atopie in der Kindheit wären eine Ausnahme von dieser Regel. Patienten, die intermittierend Bronchodilatoren, topische, inhalative oder intranasale Kortikosteroide oder lokale Steroidinjektionen benötigen, waren nicht von der Studie ausgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anmerkung: Da bei Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \geq 30$ und < 45), die in den OL-Arm aufgenommen wurden, die Bewertung der Sicherheit und nicht der Wirksamkeit das Hauptziel war, konnten Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, die systemische Therapien erhalten, von Fall zu Fall für die Studie in Frage kommen, sofern die systemische Therapie der Autoimmunerkrankung nicht ausdrücklich ausgeschlossen war. 15. Serum ALT > 250 U/l. Anmerkung: In Anbetracht der inhärenten Variabilität von ALT und AST bei MASH-Patienten sollten die Prüfarzte nach eigenem Ermessen den folgenden Leitfaden verwenden, um zu versuchen, eine relativ stabile Baselinebasis für ALT und AST festzulegen. Dokumentierte, historische ALT- und AST-Werte (3 Wochen bis 6 Monate vor Studieneintritt), die mit den Screening-ALT- und AST-Werten übereinstimmten, konnten helfen, eine stabile Baseline zu ermitteln. Diese Übereinstimmung konnte anhand der folgenden Kriterien festgestellt werden: • Wenn die historischen und die Screening-ALT- und AST-Werte beide $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ betrugten, gab es keinen Grenzwert für die Differenz zwischen den Werten. • Bei Patienten, für die keine historischen ALT- und AST-Werte vorlagen, wurden ALT und AST während des Screening-Zeitraums wiederholt, um sicherzustellen, dass keine Verschlechterung von $> 30\%$ eintrat (beide Untersuchungen während des Screening-Zeitraums) bei einem zeitlichen Abstand von > 2 Wochen zwischen den Untersuchungen. Die zweite ALT- und AST-Bestimmung konnte nach dem MRI-PDFF Screening stattfinden. • Wenn die historischen ALT/AST-Werte $> 1,5 \times$ erhöht sind und die Screening-ALT- und AST-Werte im Vergleich zu den historischen Werten deutlich verbessert waren ($> 50\%$ gesunken oder normalisiert), wurde während des Screenings eine dritte ALT/AST-Bestimmung durchgeführt, um eine stabile Baseline zu ermitteln. • Wenn mind. einer der Werte $> 1,5 \times \text{ULN}$ war und der zweite Wert größer war als der erste, musste die Differenz der Mittelwerte von ALT und AST $\leq 30\%$ sein. War der zweite Wert um $> 30\%$ größer als der erste Wert, sollte ein dritter Wert bestimmt werden, der > 2 Wochen nach dem zweiten Wert ermittelt wird, um festzustellen, dass keine Verschlechterungstendenz bei ALT/AST vorlag. Wurde ein Verschlechterungstrend bestätigt (drei aufeinanderfolgende Verschlechterungswerte mit einer Differenz zwischen dem ersten Wert und zweiten Wert $> 30\%$ und einer Differenz zwischen dem zweiten und dritten Wert $> 30\%$), galt der Patient als Screening-Failure, konnte aber erneut untersucht werden, wenn sich ALT und AST stabilisierten. 16. Verwendung von Pioglitazon > 15 mg pro Tag. Pioglitazon war in Dosen von bis zu 15 mg/Tag zulässig, wenn der Patient vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Randomisierung seit ≥ 12 Wochen eine stabile Dosis erhalten hat. 17. Thrombozytenzahl $< 140.000/\text{mm}^3$. Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 140.000 und $\geq 100.000/\text{mm}^3$ waren teilnahmeberechtigt, wenn der Fib-4 $< 3,5$ war. Anmerkung: Kompensierte zirrhatische MASH-Patienten, die sich für den aktiven OL-Behandlungsarm qualifizierten, konnten eine Thrombozytenzahl von $\geq 70.000/\text{mm}^3$ aufweisen, unabhängig vom Fib-4 18. Historie einer Gallenableitung. 19. Unkontrollierter Bluthochdruck (entweder behandelt oder unbehandelt), definiert als systolischer Blutdruck > 100 mmHg bei Screening. 20. Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III oder IV oder bekannte linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 %. 21. Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen. 22. Beim Screening bestätigtes QTcF, > 450 ms für Männer und > 470 ms für Frauen, basierend auf der Auswertung von drei EKGs. Mind. zwei der drei EKGs mussten eine Verlängerung aufweisen und der Durchschnitt der drei EKGs musste verlängert sein, um die Ausschlusskriterien zu erfüllen. Verlängerter QTcF konnte nach Kalibrierung des Geräts, falls erforderlich, wiederholt und bestätigt werden. Anmerkung: Patienten mit Schenkelblock oder anderen Störungen, bei denen ein QTcF nicht berechnet werden konnte, waren zulässig. 23. Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Transplantation oder Schlaganfall innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung. 24. Konsum illegaler intravenöser Drogen innerhalb von 5 Jahren vor der Randomisierung oder ein positives Ergebnis des Drogenurintests auf Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Kokain, Methadon, Opiate, oder Phencyclidin beim Screening, außer, ein verschriebenes Medikament war für den positiven Test verantwortlich. 25. Aktive, schwerwiegende medizinische Erkrankung mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung < 2 Jahre. 26. Teilnahme an einer Studie mit einem neuen Arzneimittel in den letzten 60 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war, vor der Randomisierung. Patienten, die zuvor mit MASH-Therapeutika im Rahmen einer Studie behandelt wurden, waren zugelassen, wenn die Nachuntersuchungen der Leberbiopsie am Ende der Studie weiterhin eine aktive MASH-Fibrose ergab, die die Zulassungskriterien erfüllt, und sie das MASH-Therapeutikum mind. 24 Wochen vor der voraussichtlichen Randomisierung abgesetzt hatten. Wenn ein untersuchtes potenzielles MASH-Therapeutikum keine Sicherheitsprobleme aufwies und tatsächlich kein MASH-Therapeutikum war (keine Wirkung auf die Leberbiopsie im Vergleich zu Placebo), konnte die Teilnahme 60 Tage oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war, nach Absetzen der Therapie erfolgen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		27. Historie eines größeren operativen Eingriffs (d. h. eines Eingriffs, der ein Risiko für das Leben des Patienten darstellt; insbesondere eine Operation an einem Organ im Schädel, Brustkorb, Bauch oder Beckenraum) innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung. 28. Historie von Krebs innerhalb der letzten 5 Jahre (außer behandelte und als geheilt geltende Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome der Haut oder resektierte Karzinome des Gebärmutterhalses). 29. Jeder andere Gesundheitszustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Einhaltung der Vorschriften behindern, den Abschluss der Studie behindern, das Wohlbefinden des Patienten gefährden oder die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen würde. 30. Bekannter immungeschwächter Status, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Personen, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, bei denen bekannt ist, dass sie HIV-positiv sind, oder die wiederkehrende oder chronische systemische bakterielle, Pilz-, Virus- oder Protozoeninfektionen haben. 31. Überempfindlichkeit gegenüber Resmetirom oder gegenüber einem der Hilfsstoffe oder gegenüber dem Placebo.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: multizentrisch Sponsor: Madrigal Pharmaceuticals, Inc. Ort der Studiendurchführung: USA; Puerto Rico
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	OL Resmetirom 100 mg Täglich, morgens, oral (Tablette) für 52 Wochen. Resmetirom 100 mg Täglich, morgens, oral (Tablette) für 52 Wochen. Resmetirom 80 mg Täglich, morgens, oral (Tablette) für 52 Wochen. Placebo Täglich, morgens, oral (Tablette) für 52 Wochen. <u>Dosisanpassungen:</u> Bei allen Patienten (doppelblinde und OL-Studienarm) wurde die Dosis in Woche 12 um 20 mg auf 80 bzw. 60 mg reduziert, wenn FT4 gegenüber Baseline um 30 % auf < 0,7 ng/dl gesunken war, was an zwei aufeinanderfolgenden regelmäßigen Untersuchungen, die 4 Wochen auseinander liegen, spezifisch Woche 4 und Woche 8, festgestellt wurde. Bei Patienten des 100 mg Studienarms deren Dosis in Woche 12 auf 80 mg reduziert wurde, und bei denen FT4 in Woche 16 und Woche 20 weiterhin gegenüber Baseline um 30 % auf < 0,7 ng/dl reduziert war, konnte die Dosis in Woche 24 weiter auf 60 mg reduziert werden. Nach Woche 24 wurden keine Dosisreduzierungen mehr vorgenommen, außer wie für den OL-Studienarm beschrieben, und die Dosis wurde nicht auf < 60 mg reduziert. Um lebensnahe Entscheidungen widerzuspiegeln, konnte bei Patienten im OL-Studienarm nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Sponsor eine Dosisreduktion von 100 mg auf 80 mg oder 60 mg vorgenommen werden, auch bei einer geplanten Visite vor Woche 12, wegen möglicher Bedenken hinsichtlich der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verträglichkeit. Eine spätere Rückkehr zu einer Dosis von 100 mg war möglich, wenn die Bedenken ausgeräumt waren. Da die 100 mg-, 80 mg- und 60 mg-Tabletten von Resmetirom von den entsprechenden Placebotabletten nicht zu unterscheiden waren, wurden Dosisreduzierungen über den zentralen Arzneimittelanbieter IXRS abgewickelt, ohne dass der Patient, der Prüfarzt oder das verblindete Studienpersonal entblindet wurde. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurde der Prozess der Dosisreduzierung von einem nicht verblindeten Teammitglied eingeleitet. Anmerkung: Auf der Grundlage früherer Daten bei Patienten, die diese Dosen erhalten haben, war zu erwarten, dass Dosisanpassungen auf 60 mg nur selten vorkommen werden (< 5 %). Prüfarzte, Studienpersonal und Patienten im OL-Studienarm wurden über jede Dosisanpassung informiert. In der Kohorte mit kompensierter MASH-Zirrhose wurde empfohlen, die Dosis nach Woche 8 auf 100 mg zu erhöhen: Visite in Woche 2, 4 bis 6 Stunden nach der Dosisgabe ≤ 400 ng/ml UND SHBG < 100 % erhöht gegenüber Baseline; es wurde empfohlen die Dosis nach Woche 8 auf 60 mg zu reduzieren: Visite in Woche 2, 4 bis 6 Stunden nach der Dosisgabe > 1500 ng/ml UND SHBG > 200 % erhöht gegenüber Baseline. Dosisentscheidungen konnten nach Ermessen des Prüfarztes und/oder nach Absprache mit dem Sponsor getroffen werden. Nach Ermessen des Prüfarztes und/oder nach Absprache mit dem Sponsor konnte die Dosis bei Zirrhose auch auf 40 mg täglich oder 80 mg jeden zweiten Tag nach der Baseline-Visite reduziert werden. Darüber hinaus konnten ähnliche Dosisanpassungen (im Bereich von 40 – 100 mg pro Tag) zu anderen Zeitpunkten während der Studie auf Empfehlung des Sponsors und/oder nach Ermessen des Prüfarztes nach Abwägung der Verträglichkeit und/oder Sicherheit für den Patienten und/oder nach Überprüfung der Biomarker vorgenommen werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war das Auftreten von behandlungsbedingten UE bis zu 52 Wochen Behandlung und 30 Tage Nachbeobachtung. <u>Wichtige sekundäre Endpunkte</u> Die wichtigsten sekundären Endpunkte werden in einer hierarchischen Reihenfolge (feste Reihenfolge) in der folgenden Reihenfolge getestet wie sie unten aufgeführt sind: 1) Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes vom Baseline bis Woche 24. 2) Die prozentuale Veränderung des ApoB-Wertes von Baseline bis Woche 24. 3) Die prozentuale Veränderung der hepatischen Fettfraktion auf der Grundlage des MRI-PDFF vom Baseline bis Woche 16 4) Die prozentuale Veränderung der TG-Werte von Baseline bis Woche 24 bei Patienten mit Baseline-TG-Werten > 150 mg/dl. 5) Die Veränderung der FibroScan CAP im Vergleich zu Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		6) Die Veränderung des FibroScan VCTE (kPa) von Baseline bis Woche 52 bei Patienten mit Baseline kPa $\geq 7,2$ und einem FibroScan (VCTE) in Woche 52 oder am Ende der Behandlung. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> 1. Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Baseline bis Woche 24 bei Patienten mit einem Baselinewert von ≥ 100 mg/dl 2. Die prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 24 in ApoB bei Patienten mit Baseline-LDL-C ≥ 100 mg/dl 3. Die prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 24 in Lp(a) bei Patienten mit Baseline-Lp(a) > 10 nmol/l 4. Die prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 48 bei Lipidparametern wie: a) LDL-C b) LDL-C bei Patienten mit einem Baselinewert von LDL-C ≥ 100 mg/dl c) ApoB d) ApoB bei Patienten mit LDL-C ≥ 100 mg/dl zu Baseline e) TG bei Patienten mit Baselinewerten von TG > 150 mg/dl, ≤ 150 und allen TG f) Lp(a) bei Patienten mit einem Baselinewert von Lp(a) > 10 nmol/l 5. Veränderung der Lipidparameter von Baseline bis Woche 24 und Woche 48, wie z. B: a) TRL-C b) Nicht-HDL-C c) Apolipoprotein C-III d) Lipoprotein-Partikel (LDL, VLDL, HDL) e) TG (alle Patienten, ≤ 150, > 150) 6. Anzahl von: a) Hochrisikopatienten, die nach 24 und 48 Wochen Therapie einen LDL-C-Wert < 70 mg/dl erreichen. Als Hochrisikopatienten galten Patienten mit dokumentierter ASCVD oder Diabetes mit drei oder mehr Risikofaktoren, wie im Protokoll beschrieben. b) Gesamte Behandlungspopulation, die nach 24 und 48 Wochen Therapie einen LDL-C < 100 mg/dl erreicht 7. Absolute und prozentuale Veränderung des MRI-PDFF von Baseline bis zu Woche 16 und der Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen oder ≥ 50 %igen Verringerung der relativen Leberfettfraktion durch MRI-PDFF in Woche 16 8. Absolute und prozentuale Veränderung des MRI-PDFF-Wertes von Baseline bis zu 52. Woche und der Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen oder ≥ 50 %igen Verringerung der relativen Leberfettfraktion durch MRI-PDFF in Woche 52 9. Die Veränderung von Baseline und die prozentuale Veränderung von Baseline in ALT, AST und GGT über 52 Wochen bei Patienten mit Baseline ALT ≥ 30 IU/L.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Die prozentuale Veränderung vom Baselinewert und die Veränderung von Baseline bis Woche 52 in: a) CK-18 b) Adiponectin, c) PRO-C3 mit Baseline $\geq 29,4$ ng/ml d) ELF-Test und drei direkte Komponenten [ELF (Baseline $\geq 9,8$); PIIINP (Baselinewert ≥ 9 µg/l), TIMP-1 (Baseline ≥ 240 µg/l), HA (Baselinewert ≥ 50 µg/l)] e) rT3 11. Die Veränderung der QoL-Werte gegenüber Baseline im Verlauf der Studie, die mit den Domänen Aktivität/Energie, Müdigkeit und systemische Symptome des Fragebogens CLDQ NASH und der Domäne Aktivität des WPAI-NASH bewertet werden sollen. (Ein separater QoL-Analyseplan wird von Dr. Zobair Younossi erstellt und ist in Anhang 14.3 enthalten. Sicherheit • UE und SUE • Klinische Labortests • Anstieg von Leber-Transaminasen (ALT, AST) • Hepatische Dekompensations-Ereignisse und Abbruchkriterien • Andere Sicherheitsuntersuchungen ○ MELD ○ 12-Kanal EKG ○ Körperliche Untersuchungen ○ Vitalzeichen und Anthropometrie ○ Herz-Kreislauf-Überwachung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgende Änderungen wurden am ursprünglichen CSP vorgenommen: Amendment 1 • Anpassung der primären und sekundären Endpunkte zur Annäherung an die definierten Studienziele: • Sammlung zusätzlicher nicht-invasive Biomarker-Daten in der Zielpopulation, einschließlich pharmakodynamischer und potenzieller Wirksamkeitsdaten zu Lipiden, MASH-Biomarkern und Bildgebung. Amendment 2 • Zusätzliche halbjährliche Erfassung der WPAI-NASH und reduzierte Häufigkeit der PRO-Berichterstattung. Amendment 3 • Erhöhung der Anzahl der Patienten im offenen Behandlungsarm von ca. 100 auf ca. 200, um zusätzliche Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und eine Kohorte von Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose einzubeziehen. Die Gesamtzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollen, wurde auf 800 erhöht, und die Zahl der Patienten, die in jeden doppelblinden Behandlungsarm randomisiert werden, wurde auf mindestens 200 erhöht. • Die Daten der Studie MGL-3196-10 haben gezeigt, dass die Resmetirom-Exposition im Vergleich zu gesunden Probanden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht erhöht ist, außer bei schweren Leberfunktionsstörungen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die mit Resmetirom behandelt wurden, wurden keine Sicherheitsprobleme festgestellt. Um die Sicherheit der Patienten weiter zu untersuchen, sollte der offene Behandlungsarm auf bis zu 30 Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose erweitert werden. Amendment 6 Überarbeitung der Studienziele, Endpunkte sowie der statistischen Methodik und des Analyseplans der Studie, um zusätzliche Klarheit zu schaffen, ohne den Gesamtzweck der Studie zu ändern.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde davon ausgegangen, dass die Randomisierung von mind. 200 Patienten in jedem der drei verblindeten Studienarme eine Power von > 90 % bietet, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen jeder Resmetirom-Dosis und Placebo auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 in der prozentualen Veränderung von LDL-C nachzuweisen, wobei ein Unterschied von mind. 13,5 % in der prozentualen Veränderung von Baseline in Woche 24 zwischen dem aktiven Behandlungsarm und Placebo mit einer Standardabweichung innerhalb der Behandlung von 16 % angenommen wurde. Der Unterschied von 13,5 % entspricht einem Standardfehler weniger als der, der in der Studie MGL-3196-05 beobachtet wurde. Andere wichtige sekundäre Lipidendpunkte und die prozentuale Veränderung der Fettfraktion auf MRI-PDFF (16 Wochen) zwischen den aktiven Behandlungsarmen und Placebo haben ebenfalls eine Aussagekraft von mind. 90 %. - Für MRI-PDFF ergab die Annahme eines Unterschieds von mind. 17 % in der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline in Woche 16 zwischen einem aktiven Behandlungsarm und Placebo mit einer Standardabweichung innerhalb der Behandlung von 5 % eine Power von > 90 % auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau 0,025. - Für TG bei Patienten mit Baseline-TG > 150 mg/dl ergab die Annahme eines Unterschieds von mind. 13 % in der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline in Woche 24 zwischen einem aktiven Behandlungsarm und Placebo mit einer Standardabweichung innerhalb der Behandlung von 9 % eine Power von > 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt. Die Patienten schlossen die Studie ab, wenn sie die Visite in Woche 52 und den Follow-Up in Woche 56 gemäß den Anforderungen des Protokolls absolvierten. Patienten, die vor der 52. Woche aus der Studie ausgeschieden sind, durchliefen einen vorzeitigen Abbruch, mit einem Follow-Up nach 28 Tagen und einem Follow-Up nach 3 Monaten, außer sie zogen ihre Zustimmung dazu zurück. Gründe für einen Abbruch konnten unter anderem die Folgende sein: - UE und SUE - Protokollabweichungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Studienabbruch durch den Sponsor oder eine Ordnungsbehörde. - Abbruch durch den Patienten. - Entscheidung des Prüfarztes. - Lost to Follow-Up. - Andere Gründe. Eine Gewichtszunahme oder -abnahme von $\geq 10\%$ nach der Randomisierung erforderte keinen Abbruch der Studie; der Prüfarzt sollte sich jedoch mit dem Medical Monitor der CRO in Verbindung setzen, um die Gründe für die Gewichtsveränderung zu besprechen. Die Patienten sollten eine konsequente und regelmäßige Lebensstilberatung gemäß Protokoll erhalten. Patienten die als erwartete Folge der Annahme und Befolgung der Empfehlungen, die während der Lebensstilberatung gegeben wurden, Gewicht verloren, wurden nicht ausgeschlossen. Ein positives Ergebnis eines Blutalkoholtests nach der Randomisierung erforderte keinen Abbruch der Behandlung; jedoch konnte der Prüfarzt den medizinischen Betreuer der CRO um Rat fragen, und Änderungen des Alkoholkonsums sollten mit dem Patienten besprochen werden. Patienten sollten von der Behandlung abgesetzt werden, wenn der Prüfarzt vermutete, dass sie Alkohol missbrauchten (über einen signifikanten Alkoholkonsum hinaus, wie in den Ausschlusskriterien definiert).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der Randomisierung erfolgte zur Baseline-Visite (Tag 1) durch ein Computer-basiertes System (IXRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung - Die ersten 34 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dem OL-Studienarm zugeordnet. - Danach wurde 1:1:1:1 in die drei doppelblinden Arme (80 mg Resmetirom, 100 mg Resmetirom oder Placebo) und den OL-Studienarm randomisiert, mit Ausnahme von Patienten die hohe Dosierungen T4 ($> 75 \mu\text{g}/\text{Tag}$) einnahmen oder leicht eingeschränkte Nierenfunktionen aufwiesen, diese wurden dem OL-Studienarm zugeteilt. - Nach $n = 171$ Patienten im OL-Studienarm (01.07.2020) wechselte die Randomisierung zu 1:1:1 in die drei doppelblinden Studienarme. Stratifizierung Die Randomisierung wurde nach T2D-Status bei Studienbeginn (Vorhandensein/Abwesenheit) und Historie dokumentierter ASCVD (ja/nein) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment), Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die Generierung der Randomisierung erfolgte durch ein Computer-basiertes System. Die Patienten, der Sponsor, die Prüfarzt und alle Mitarbeiter der Studienzentren, die an der Verabreichung der Studienmedikation, der Durchführung der Studie, der Bewertung der Patienten, der Eingabe der Studiendaten und/oder der Auswertung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Studiendaten beteiligt waren, waren bis zur Datenbanksperre für die Behandlungszuordnung verblindet (Ausnahmen bezüglich der Verblindung bei OL-Studienarm siehe Item 11a). Dosisanpassungen, die vom nicht verblindeten medizinischen Monitor festgelegt wurden, wurden über das IXRS verwaltet. Ausgewählte Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung der Patienten nicht verblindet, um die Arbeitsabläufe zu erleichtern (z. B. bei der Vorbereitung von DMC-Materialien); diese Personen waren ansonsten nicht an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse mehrerer Labortests, die im Laborhandbuch definiert sind (z. B. SHBG, Lipide, FT4), wurden dem Studienpersonal und den Prüfarzten während der Studie verblindet mitgeteilt, um die Blindheit zu wahren. Die Meldung von SUE, die die Kriterien für eine beschleunigte Meldung erfüllten, wurde vom Pharmakovigilanz-Team verwaltet, um die Verblindung für das übrige Studienteam aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus wurden bestimmte Laborergebnisse, die die Verblindung der Studie aufheben könnten und für das Patientenmanagement nicht erforderlich waren, verblindet. Die Verblindung der Behandlungszuweisung war entscheidend für die Integrität der Studie. Im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft bei einer einzelnen Patientin, bei der die Kenntnis des Studienmedikaments für die Behandlung der Patientin von entscheidender Bedeutung war, konnte die Verblindung für diese Patientin während der Studie durch den Prüfarzt aufgehoben werden. Bei der Entscheidung, ob eine Behandlungszuweisung während der Studie entblindet werden sollte, hatte die Sicherheit des Patienten Vorrang. Das IXRS-Handbuch enthielt Informationen darüber, wie die Verblindung im Notfall aufgehoben werden kann.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Studienzentrum kontaktierte das IXRS, um die Patienten den jeweiligen Studienarmen zuzuweisen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet, außer OL-Studienarm b) verblindet, außer OL-Studienarm c) verblindet Die Verblindung wurde durch den Sponsor erreicht, der visuell nicht unterscheidbares Resmetirom und Placebo zur Verfügung stellte. Bis zum formellen Abschluss der Studie blieben Patienten, Prüfarzt und das gesamte Studienpersonal vor Ort hinsichtlich der Behandlungszuordnung verblindet (außer OL-Studienarm), mit Ausnahme ausgewählter Personen, die gegenüber der Behandlungszuordnung nicht verblindet waren, um Operationen vorzunehmen (z. B. zur Vorbereitung von DMC-Material). Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergebnisse mehrerer Labortests, die im Laborhandbuch festgehalten waren (z. B. SHGB, Lipide, FT4), waren für das Studienpersonal und Prüfarzte nicht einsehbar, um die Verblindung zu bewahren. Im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft, wo die Kenntnis der Behandlungszuordnung des Patienten die klinische Versorgung des Patienten beeinflusst hätte, konnte die Verblindung durch den Prüfarzt aufgehoben werden. Bei Anpassungen der Dosierung im Studienverlauf wurde die Verblindung von Patienten, Prüfarzten und anderem verblindeten Studienpersonal aufrechterhalten, da die 100 mg-, 80 mg- und 60 mg-Tabletten von Resmetirom von den entsprechenden Placebotabletten nicht zu unterscheiden waren und Dosisreduzierungen über den zentralen Arzneimittelanbieter IXRS abgewickelt wurden. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurde der Prozess der Dosisreduzierung von einem nicht verblindeten Teammitglied eingeleitet. Die Entblindung für diese Studie erfolgte über das IXRS. Alle Endpunkte wurden in verblindeten Zentrallaboren ausgewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Resmetirom und das Placebo waren in identischen Blisterpackungen verpackt. Jeder Patient erhielt ein Medikament-Set mit 4 Blisterpackungen, was eine ausreichende Menge für einen Monat darstellt. Jede Blisterpackung enthielt 8 Reihen mit je 3 Tabletten (insgesamt 24 Tabletten, ausreichend für 8 Tage). Jede Reihe aus 3 Tabletten enthielt eine 60, eine 80 und eine 100 mg Tablette. Im Placebo Studienarm waren alle dieser Tabletten Placebo, für die Resmetirom-behandelten Studienarme waren 2 Tabletten Placebos und eine enthielt die aktive Dosis. Im OL-Studienarm wurden die Tabletten (40, 60, 80 und 100 mg) in Fläschchen mit jeweils 32 Tabletten ausgegeben. Das Medikament wurde so ausgegeben, dass eine kontinuierliche Dosierung bis zur nächsten geplanten Visite gewährleistet war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysesets - Die Sicherheitspopulation umfasste alle doppelblind randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Die Datenanalysen für diese Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Diese Population wurde für alle Sicherheitsanalysen verwendet. - Das ITT-Analyseset umfasste alle doppelblind randomisierten Patienten. Die Behandlungsgruppen wurden durch eine randomisierte/zugewiesene Dosisgruppe (einschließlich Dosisstufe) definiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. - Das mITT-Analyseset war die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeits- und Laborwertanalysen und umfasste alle Patienten aus der ITT-Population, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben und eine Baseline Messung sowie mind. eine weitere Messung nach Baseline hatten. Die Behandlungsgruppen wurden anhand der randomisierten Zuordnung (einschließlich der Dosisstufe) definiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung. Das mITT-Analyseset wurde im SAP (Appendix 16.1.9) für alle relevanten Endpunkte definiert. - Das Per Protocol-Analyseset umfasste alle mITT-Patienten, die mind. 70 % oder mind. 80 % der Studienmedikation für definierte Behandlungszeiträume erhalten haben, wie für jeden Endpunkt in den Analysesektionen beschrieben. Spezifische Kriterien wurden angewendet, um das PP-Analyseset für LDL-C, TG, ApoB, MRI-PDFF und FibroScan zu definieren. Patienten mit schwerwiegenden Protokollabweichungen oder interkurrenten Ereignissen, wie in den Schätzern definiert, konnten je nach Endpunkt aus dem PP-Analyseset ausgeschlossen werden. Die Datenanalyse für dieses Analyseset basierte auf der randomisierten Behandlung. Wenn bestimmte Patienten von einem Endpunkt ausgeschlossen wurden, wurde vor der Entblindung der Behandlung ein Memorandum erstellt, in dem die Gründe für den Ausschluss eines Patienten aus diesem Analyseset dokumentiert wurden. Allgemeine Methoden - Die kontinuierlichen Daten wurden mithilfe deskriptiver Statistiken (Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Kategorische Messungen wurden mithilfe von Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. - Im Allgemeinen werden die Listen unter Verwendung der Daten aller eingeschriebenen Probanden erstellt. Die Auflistung der Patientendaten wird nach Behandlungsgruppe, Probandennummer und dann nach Datum/Uhrzeit sortiert. Die Sicherheitstabellen enthalten eine Spalte mit einer Gesamtzusammenfassung. - Allgemein wird eine gültige Messung, wie sie in der Woche 24 Lipide mITT und Woche 16 MRI-PDFF mITT referenziert wird, als eine Bewertung definiert, die bei Patienten durchgeführt wird, die das Prüfpräparat beim letzten planmäßigen Besuch (4 Wochen) vor der Bewertung erhalten haben. - Eine studienweite Typ-I-Fehlerquote von $\alpha = 0,05$ wurde nur für die wesentlichen sekundären Endpunkte beibehalten. - Die Fehlerquote wurde kontrolliert, indem zunächst die gesamte zweiseitige $\alpha = 0,05$ über die Bonferroni-Methode in zwei Bereiche aufgeteilt wurde (zweiseitiges $\alpha = 0,025$ für jede Resmetirom-Dosis gegenüber Placebo). - Multiplizität und Hypothesentests - Die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden anhand der mITT-Populationen getestet, wobei für jeden Dosisvergleich das Verfahren mit fester Reihenfolge angewendet wird. - Wenn einer der statistischen Vergleiche statistisch nicht signifikant war, wurden alle nachfolgenden Tests als reguläre sekundäre Endpunkte betrachtet, die nicht für multiples Testen überprüft wurden. - Der Algorithmus zur Kontrolle der Fehlerrate vom Typ I in der Studie ist im SAP in Abbildung 1 dargestellt. - Für zusätzliche sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte wurde ein nominales zweiseitiges $\alpha = 0,05$ für die Prüfung jeder Dosisgruppe verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gegebenenfalls konnte eine statistische Inferenz verwendet werden. - Zur Imputation fehlender Werte wurden folgende Methoden verwendet: - Single Imputation: Ungültige oder fehlende Daten wurden anhand der Daten der unmittelbar vorangegangenen gültigen Visite imputiert. Waren die Daten der vorangegangenen Visite auch ungültig oder fehlend, wurden die Daten anhand der unmittelbar folgenden gültigen Visite berechnet. Eine Ausnahme bildete Woche 12, waren die Daten aus Woche 12 ungültig oder fehlend, wurden bevorzugt die Daten aus Woche 16 zur Berechnung verwendet, und nur wenn es keine gültigen Daten aus Woche 16 gab, wurde Woche 4 verwendet. Diese Regel war auch bei Patienten mit zwei oder mehr aufeinanderfolgenden ungültigen oder fehlenden Daten anzuwenden. - Missing at random multiple Imputation: Ungültige oder fehlende Daten, die nicht mittels single imputation berechnet werden konnten, wurden getrennt nach randomisierter Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren mittels der Regressionsmethode für monotone fehlende Muster berechnet. Primär Endpunkt - Die Analyse des primären Endpunkts basierte auf der Sicherheitspopulation. - Bei unvollständigen Daten für UE werden die fehlenden Komponenten als möglichst konservative Werte angenommen. Die Originalwerte ohne Imputation werden in den Datenlisten aufgeführt. - Es werden Zusammenfassungen von RR und RD in der expositionsbereinigten Inzidenzrate zwischen jeder Resmetirom-Behandlungsgruppe und Placebo sowie die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle vorgelegt. Wichtige sekundäre Endpunkte - Die Analyse basiert auf dem mITT-Analyseset. Vereinzelt wurden begleitende Analysen der wesentlichen sekundären Endpunkte basierend auf dem PP-Analyseset durchgeführt. - Die Analyse erfolgte wie unter Allgemeine Methoden beschrieben. - Gegebenenfalls wurden bei der Anwendung eines ANCOVA-Modells zur Analyse des primären Endpunkts, wesentlicher und regulärer sekundärer Endpunkte fehlende Werte durch Imputation festgelegt. Bei der Analyse explorativer Endpunkte wurde keine Imputation vorgenommen, mit Ausnahme von MRE - Für ungültige oder andere fehlende Lipiddaten, die weiterhin fehlten, wurde ein Kovarianzanalyse-Modell (ANCOVA) verwendet, um jeden Satz von 10 unterstellten Datensätzen zu analysieren. Die Ergebnisse aus den 10 Analysen der imputierten Datensätze wurden mithilfe der Rubin-Regel kombiniert, um die gesamte mittlere LS-Behandlungsdifferenz, die geschätzte Varianz und den 97,5 %-KI für jede Resmetirom-Dosis im Vergleich zu Placebo zu ermitteln. Es

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde PROC MIANALYZE verwendet. Der Vergleich zwischen den einzelnen Resmetirom-Dosisgruppen und Placebo wurde als signifikant angesehen, wenn der p-Wert $\leq 0,025$ beträgt (gemäß dem Verfahren der festen Reihenfolge, SAP Abschnitt 4.2). Für bestimmte Studienmessungen wurde die Baseline jedes Patienten für die entsprechende Messung durch Sortieren aller geplanten oder ungeplanten Werte vor der ersten Dosis der randomisierten Studienmedikation anhand des Datums (oder des Datums und der Entnahmezeit für Laborwerte) bestimmt. Bei Tests, die während des Screenings durchgeführt wurden (z. B. MRI-PDFF, FibroScan), wurde der letzte in chronologischer Reihenfolge vor der Randomisierung erhobene Wert als Baseline definiert. Die Baseline für Labormessungen wurde am Tag der Randomisierung ermittelt, wenn die erste Dosis des Studienmedikaments verabreicht wurde. Bei fehlender Labor-Baseline konnte der aktuellste Wert, der während des Screening-Zeitraums ermittelt wurde, als Ersatz für die Baseline verwendet werden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für MRI-PDFF, wichtige Lipid-Endpunkte, FibroScan-Endpunkte, Sicherheitsendpunkte Mögliche Subgruppen umfassen: Subgruppe kategorisiert nach Baseline-Daten - Altersgruppe 1 ($\geq$ Median oder $<$ Median) - Altersgruppe 2 (≥ 65 oder < 65) - Geschlecht (männlich oder weiblich) - Ethnie (kaukasisch oder nicht-kaukasisch) - Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch oder nicht-hispanisch) - Einnahme von T4 zu Beginn der Studie im Vergleich zur Nicht-Einnahme von T4 zu Beginn der Studie (ja/nein) (wobei T4 als „Levothyroxin“, „Thyroxin“, „Schilddrüse“, „Liothyronin“, „Levothyroxin-Natrium“, „Levothyroxin“ und „Liothyronin“ definiert war) - Einnahme von T4 > 75 µg pro Tag (ja/nein) - Einnahme von T4 und TSH-Basiswert < 1 (ja/nein) - Baseline T2D-Status (vorhanden oder nicht vorhanden) - HbA1C-Baselinewert ($> 7,5$ oder $\leq 7,5$) - Baseline ASCVD-Status (keine dokumentierte Vorgeschichte von ASCVD oder dokumentierte Vorgeschichte von ASCVD) (ja/nein) - BMI zu Beginn der Studie (≥ 30 kg/m² oder < 30 kg/m²) - Standorte, die an der Studie MAESTRO-NASH teilgenommen haben (ja oder nein) - Einnahme eines GLP-1-Analogons zu Studienbeginn (definiert durch den Medikamentennamen) (ja oder nein)* - Einnahme von SGLT2 zu Studienbeginn (definiert durch den Medikamentennamen) (ja oder nein) - Einnahme eines GLP-1- oder SGLT2-Analogons oder beider (ja oder nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Einnahme von Insulin zu Beginn der Studie (definiert durch den Medikamentennamen) (ja oder nein) - Einnahme von Statinen bei Studienbeginn (definiert durch den Namen des Medikaments) (ja oder nein) Subgruppen, definiert nach Ansprechen oder Veränderungen während der Therapie (d. h. binäre Ja/Nein-Ergebnisse) Wichtige Subgruppen (basierend auf MGL-3196-05) - Gewichtszunahme $\geq 5\%$ (ja/nein) zum Zeitpunkt der Bewertung des Endpunkts - Gewichtsverlust $\geq 5\%$ (ja/nein) zum Zeitpunkt der Beurteilung des Endpunktes* - SHBG-Anstieg $\geq 120\%$ (ja/nein) vom Baselinewert in den Wochen 16, 24, 52 zum Zeitpunkt der Beurteilung des Endpunkts - Expositionsgruppe 1 oder 2 in Woche 8 (die Definition für niedrige (Gruppe 1) oder hohe (Gruppe 2) Exposition in Woche 8 wird zur Verfügung gestellt - die mediane Exposition bei 100 mg wird verwendet und gilt sowohl für den 80 mg- als auch für den 100 mg-Arm, da einige Patienten mit 80 mg über dem Grenzwert liegen werden) (hoch/niedrig) - Erstes Auftreten von bestimmten UE innerhalb von 12 Wochen (ja/nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-47
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	OL-Studienarm d) 171 e) 171 f) 152 Resmetirom 100 mg d) 325 e) 324 f) 263 Resmetirom 80 mg a) 327 b) 327 c) 250 Placebo a) 320 b) 318 c) 257

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	OL-Studienarm (n = 171) <u>Studienabbruch: n = 24</u> • UE: n = 2 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 10 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 3 • Lost to Follow-up: n = 9 Resmetirom 100 mg-Studienarm (n = 325) <u>Studienabbruch: n = 69</u> • UE: n = 10 • Protokollabweichung: n = 1 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 32 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 1 • Lost to Follow-up: n = 23 • Andere Gründe: n = 2 Resmetirom 80 mg-Studienarm (n = 327) <u>Studienabbruch: n = 83</u> • UE: n = 9 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 48 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 3 • Lost to Follow-up: n = 23 Placebo Studienarm (n = 320) <u>Studienabbruch: n = 67</u> • UE: n = 4 • Abbruch durch Sponsor: n = 1 • Widerruf des Patienten (außer UE): n = 39 • Ermessen des Prüfarztes (außer UE): n = 3 • Lost to Follow-up: n = 17 • Andere Gründe: n = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 16. Dezember 2019 Abschlussvisite des letzten Patienten: 13. Dezember 2021 Studienende: 13. Dezember 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 13. Dezember 2021 beendet. Zu diesem Zeitpunkt hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

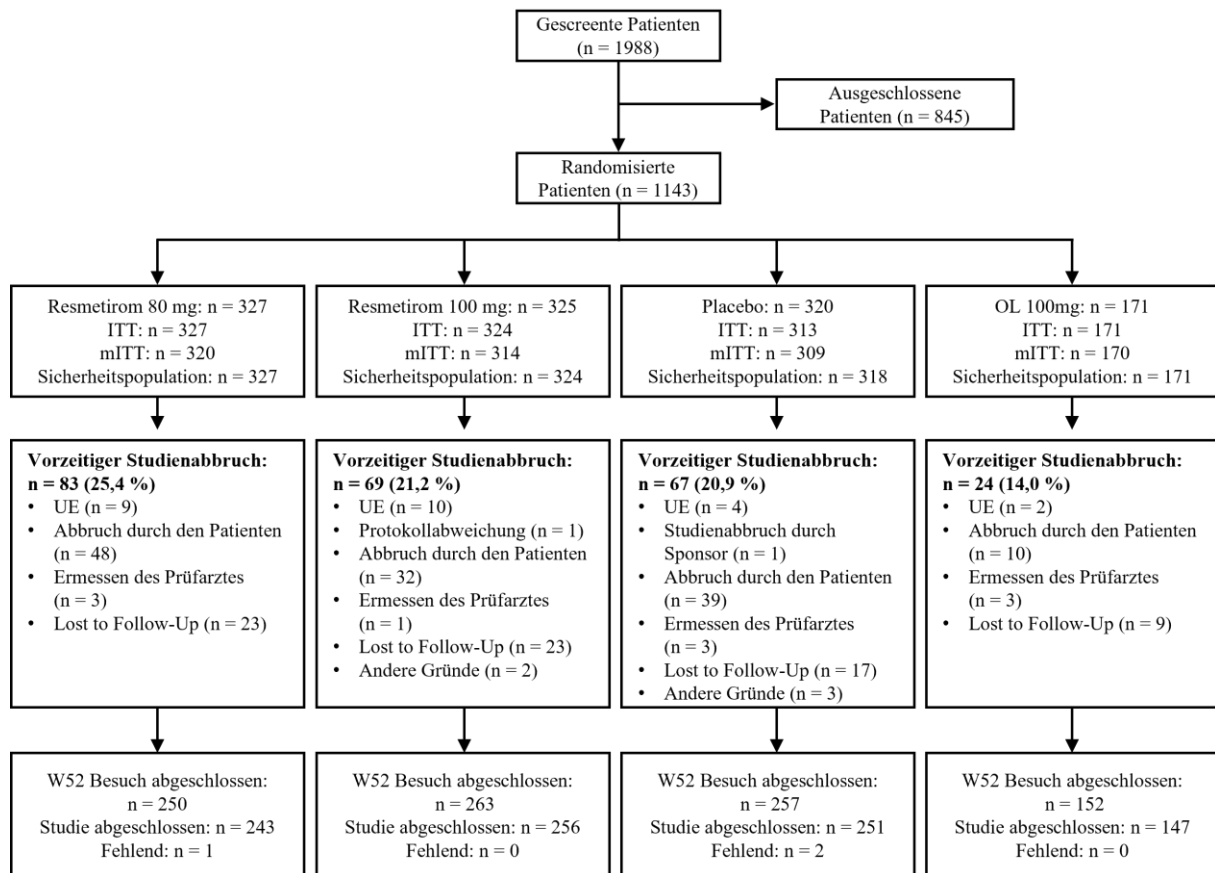


Abbildung 4-47: Darstellung des Patientenflusses in der Studie MAESTRO-NAFLD-1

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MAESTRO-NASH

Studie: MAESTRO-NASH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (29)	A
Studienprotokoll (32)	B
Statistischer Analyseplan (36)	C
Registereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT03900429 (92) EU-CTR: 2018-004012-22 (93) WHO ICTRP: NCT03900429 (94) CTIS2024-510626-89-00 (95) CTIS: 2024-510626-89 (96)	D
Publikationen Harrison et al. 2024 (101) Younossi et al. 2025 (23)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom bei erwachsenen Patienten mit MASH untersucht. Die Randomisierung erfolgte computergesteuert über ein IXRS unter Verwendung der Stratifikationsfaktoren im Verhältnis 1:1:1. Sowohl die Studienteilnehmer als das zuständige Personal waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Die Analyse zu Woche 52 wurde von einem unverblindeten Team durchgeführt. Das Team bestand aus Vertretern des Sponsors und des CRO, die zum Zeitpunkt der 52-Wochen-Analyse nicht anderweitig am Studienmanagement beteiligt waren. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: NASH-Resolution-Response****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Fibrose-Response**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unterstützende Darstellung Nicht-invasive Tests zur Ermittlung des Leberfettgehalts und des Fibrosestadiums**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: SF-LDQOL und SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: NAFLD/NASH CLDQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: WPAI-NASH**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Sicherheit

- Gesamtraten für UE
- Gesamtraten UE ohne krankheitsbezogene UE
- UE differenziert nach Schweregrad
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- Gesamtraten für ohne erkrankungsbezogene UE
- Detaildarstellung nach SOC und PT für UE, schweren UE und SUE
- UE von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NASH handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Sicherheitspopulation umfasst alle F1B-, F2- und F3-Patienten in der ITT-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MGL-3196-05

Studie: MGL-3196-05

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (30)	A
Studienprotokoll (37)	B
Statistischer Analyseplan (38)	C
Registereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT02912260 (97) WHO ICTRP: NCT02912260 (98)	D
Publikationen Harrison et al. 2019(102) Younossi et a. 2022 (103)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Phase 2-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom bei erwachsenen Patienten mit MASH untersucht. Die Randomisierung erfolgte durch ein Computer-basiertes System im Verhältnis 2:1. Die Patienten, der Sponsor, die Prüfarzte und alle Mitarbeiter des Prüfzentrums, die mit der Ausgabe von Studienmedikamenten, der Durchführung von Studienverfahren, der Bewertung von Patienten, der Eingabe von Studiendaten und/oder der Auswertung von Studiendaten befasst waren, wurden bis zur Sperrung der Datenbank über die Behandlungszuweisung verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: NASH-Resolution-Response****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MGL-3196-05 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase 2-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Fibrose-Response**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MGL-3196-05 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase 2-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MGL-3196-05 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase 2-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Sicherheit

- Gesamtraten für UE
- Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene UE
- UE differenziert nach Schweregrad
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- Gesamtraten für ohne erkrankungsbezogene UE
- Detaildarstellung nach SOC und PT für UE, schweren UE und SUE
- UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MGL-3196-05 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase 2-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population entspricht der Safety-Population. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für MAESTRO-NAFLD-1

Studie: MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (31)	A
Studienprotokoll (59)	B
Statistischer Analyseplan (91)	C
Registereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT04197479 (99) WHO ICTRP: NCT04197479 (100)	D
Publikationen Harrison et al, 2023 (104)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NAFLD-1 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SF-LDQOL und SF-36****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NAFLD-1 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: NAFLD/NASH CLDQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NAFLD-1 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: WPAI-NASH**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NAFLD-1 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Sicherheit

- Gesamtraten für UE
- Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene UE
- UE differenziert nach Schweregrad
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- Gesamtraten für ohne erkrankungsbezogene UE
- Detaildarstellung nach SOC und PT für UE, schweren UE und SUE
- UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAESTRO-NAFLD-1 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Sicherheitspopulation umfasst alle doppelblind randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- ☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- ☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- ☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
