

Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

A horizontal color bar consisting of a dark blue header with the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white, followed by a series of 20 colored squares transitioning from light blue to dark blue.

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis) – Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.09.2025

Interne Projektnummer

A25-117

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-117>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitievorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-117>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph Frank Dietrich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Deutsche Leberhilfe e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Deutsche Leberhilfe e.V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Katharina Frangen
- Simone Heß
- Katharina Hirsch
- Judith Kratel
- Mandy Kromp
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Resmetirom ist indiziert in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht.

1.2 Verlauf des Projekts

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph Frank	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I	Tabellenverzeichnis
I	Abbildungsverzeichnis
I	Abkürzungsverzeichnis
I 1	Kurzfassung der Nutzenbewertung
I 2	Fragestellung
I 3	Informationsbeschaffung und Studienpool
I 4	Vom pU vorgelegte Evidenz
I 4.1	Studie MAESTRO-NASH
I 4.1.1	Studiencharakteristika
I 4.1.2	Bewertung der vorgelegten Daten zur Studie MAESTRO-NASH
I 4.2	Studie MAESTRO-NAFLD-1
I 4.2.1	Studiencharakteristika
I 4.2.2	Bewertung der supportiv vorgelegten Daten zur Studie MAESTRO-NAFLD-1
I 4.3	Studie MGL-3196-05
I 4.3.1	Studiencharakteristika
I 4.3.2	Bewertung der vom pU supportiv vorgelegten Studie MGL-3196-05
I 5	Ergebnisse zum Zusatznutzen
I 6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
I 7	Literatur
I Anhang A	Suchstrategien
I Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MAESTRO-NASH.
I Anhang C	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Resmetirom	I.6
Tabelle 3: Resmetirom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Resmetirom	I.17
Tabelle 5: Resmetirom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.37
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom vs. Placebo	I.42
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom vs. Placebo	I.44

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ablauf des Screenings in der Studie MAESTRO-NASH.....	I.21
Abbildung 2: Ablauf des Screenings in der Studie MAESTRO-NAFLD-1.....	I.31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1 (Glukagonähnliches Peptid 1)
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MASH	Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis)
MASLD	Metabolic Dysfunction-associated steatotic Liver Disease (metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung)
MELD	Model for End stage Liver Disease
MRE	Magnetresonanz-Elastografie
MRI-PDFF	Magnetresonanztomographie Protonendichte-Fettfraktion
NAS	Non-alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score (nicht alkoholische Fettlebererkrankung Aktivitätsscore)
PCSK-9	Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9
PRO-C3	N-terminales Typ-III-Kollagen-Propeptid
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VCTE	Vibration-controlled transient Elastography (vibrationsgesteuerte transiente Elastografie)

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Resmetirom

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis

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

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

Studienpool

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

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

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

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

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

MAESTRO-NASH

Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

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

Anmerkungen zur Patientenpopulation

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

Anmerkungen zur Studiendauer

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

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

Datenschnitt

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

Bewertung der vorgelegten Daten zur MAESTRO-NASH

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Auswertungen zur vorgelegten Teilpopulation nicht geeignet

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

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

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

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

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

Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten

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

Zusammenfassung

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

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

MAESTRO-NAFLD-1

Studiencharakteristika

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

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

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

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

Anmerkungen zur Patientenpopulation

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

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

Anmerkungen zur Studiendauer

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

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Vom pU supportiv vorgelegte Teilpopulation

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

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

Zusammenfassung

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

MGL-3196-05

Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Resmetirom– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a-d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assozierter Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibroestadien F2 bis F3) besteht	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen	Zusatznutzen nicht belegt

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Resmetirom

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a-d}
Erwachsene mit nicht zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assozierter Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die optimierte Standardtherapie in beiden Therapiearmen durchgeführt wird. Die Standardtherapie sollte gemäß G-BA auch, sofern angezeigt, nicht medikamentöse Maßnahmen wie Empfehlungen zu Gewichtsreduktion und Bewegung umfassen. In der Fachinformation [2] von Resmetirom ist die Anwendung in Kombination mit Ernährung und Bewegung ebenfalls beschrieben.</p> <p>c. In Einzelfällen kann eine chirurgische Intervention (z. B. bariatrische Operation) bei stark adipösen Personen angezeigt sein. Dies stellt keine regelhafte Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>d. Eine Therapieanpassung kann gemäß G-BA dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome / bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Das Studienprotokoll sollte Anpassungen der Basis-/ Begleitmedikation explizit ermöglichen. Sofern keine Optimierung durchgeführt wird, ist zu dokumentieren bzw. darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet sind, nicht vertragen werden bzw. ausgeschöpft sind.</p>	G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens sind im vorliegenden Anwendungsgebiet RCTs mit einer ereignisgesteuerten Studiendauer zu längerfristigen Endpunkten wie z. B. die Progression zu einer symptomatischen Leberzirrhose oder die Vermeidung bzw. Verzögerung einer Lebertransplantation zu bevorzugen. Für die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde eine Mindeststudiendauer von 52 Wochen zugrunde gelegt. Es ist jedoch

fraglich, ob in diesem Zeitraum Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll interpretiert werden können und somit eine Abwägung der positiven und negativen Effekte ermöglichen und letztlich eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom erlauben (siehe auch Abschnitt I 4.1.1). Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Resmetirom (Stand zum 09.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Resmetirom (letzte Suche am 09.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Resmetirom (letzte Suche am 09.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Resmetirom (letzte Suche am 09.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Resmetirom (letzte Suche am 23.09.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert die RCTs MAESTRO-NASH (MGL-3196-11) [3-7], MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14) [8] und Studie MGL-3196-05 [9] zum Vergleich von Resmetirom mit Placebo. Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Studie MAESTRO-NASH heran und stellt die anderen beiden Studien supportiv dar.

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

Die Relevanz der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 für die Nutzenbewertung kann basierend auf den vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilt werden (zur Begründung siehe Abschnitte I 4.1 und I 4.2). Unabhängig davon liegen aufgrund von nicht sachgerechten Auswertungen zu den im Dossier vorgelegten Teilpopulationen für beide Studien keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten zum Vergleich von Resmetirom mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Die Daten der Studien MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1 werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Resmetirom herangezogen.

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

In Kapitel I 4 wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

I 4 Vom pU vorgelegte Evidenz

I 4.1 Studie MAESTRO-NASH

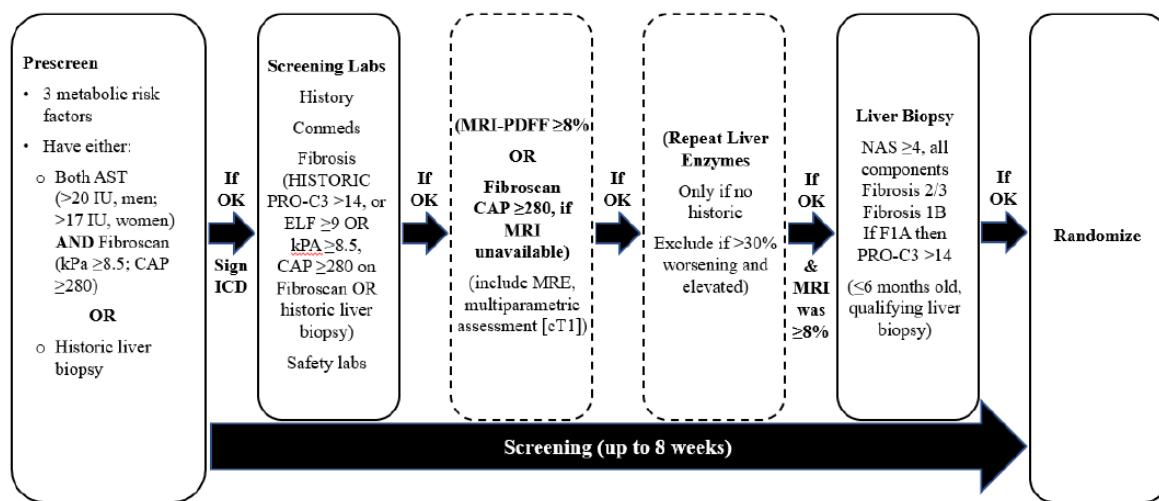
I 4.1.1 Studiencharakteristika

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

In der Studie durchliefen die Patientinnen und Patienten ein Pre-Screening und einen mehrstufigen Screeningprozess mit dem Ziel, die Patientenpopulation mit einer vermuteten oder bestätigten Diagnose einer MASH mit Leberfibreose zu identifizieren. Hierfür wurden biochemische Tests wie die Messung des N-terminalen Typ-III-Kollagen-Propeptid (PRO-C3) oder der Enhanced-Liver-Fibrosis(ELF)-Test in der Vorgeschichte, eine Fibroscan-Untersuchung (vibrationskontrollierte transiente Elastografie [VCTE] und kontrollierter Dämpfungsparameter) oder eine in der Vergangenheit durchföhrte Leberbiopsie (< 2 Jahre) herangezogen. Zudem musste der Leberfettgehalt (ermittelt anhand Magnetresonanztomografie Protonendichte-Fettfraktion [MRI-PDFF]) mindestens 8 % betragen. Der vollständige Ablauf des Screenings in der Studie MAESTRO-NASH ist in Abbildung 1 dargestellt.

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

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



Dotted box or parentheses, test not mandatory; prescreening Fibroscan values may be used for liver biopsy eligibility.

NOTE: Repeat liver enzymes are to be collected where indicated in an attempt to establish a stable baseline of ALT and AST with no >30% worsening of elevated values.

AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; CAP: kontrollierter Dämpfungsparameter; cT1: Liver corrected T1; ELF Enhanced Liver Fibrosis; IU: International Units; kPa: Kilopascal; MRE: Magnetresonanz-Elastografie; MRI: Magnetresonanztomografie, NAS: Non-alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score; PRO-C3: N-terminales Typ-III-Kollagen-Propeptid

Abbildung 1: Ablauf des Screenings in der Studie MAESTRO-NASH

Die in der Studie MAESTRO-NASH eingesetzten Resmetirom-Dosierungen weichen für einen Teil der eingeschlossenen Patientenpopulation von den Vorgaben der Fachinformation [2] ab. So erhielten die Patientinnen und Patienten je nach Zuteilung zu einem der beiden Interventionsarme entweder 80 mg oder 100 mg Resmetirom. Gemäß der Fachinformation muss die Dosierung jedoch in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten erfolgen (< 100 kg: 80 mg Resmetirom; ≥ 100 kg: 100 mg Resmetirom). In beiden Studienarmen befinden sich somit Patientinnen und Patienten, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung erhalten haben (siehe Abschnitt I 4.1.2). Darüber hinaus fand in der Studie eine Dosisreduktion statt, wenn das freie Thyroxin im Blut um mindestens 30 % im Vergleich zu Studienbeginn abnahm und der Laborwert unterhalb von 0,7 ng/dl lag. Die tägliche Resmetirom-Dosis konnte auf höchstens 60 mg gesenkt werden. In der Fachinformation ist eine solche Dosisreduktion jedoch nicht abgebildet [2]. Im Kontrollarm wurde ein Placebo eingesetzt.

Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten der 3 Studienarme bei Studienbeginn eine Lebensstilberatung mit Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung durch die Prüfärztin / den Prüfarzt. Bei jeder Visite sollte auf erforderliche Änderungen wie die Umstellung der Ernährung und der Nahrungsmenge sowie die Änderung der Intensität und Häufigkeit sportlicher Aktivitäten hingewiesen werden. Extreme Änderungen sollten vermieden werden, sobald die Patientin / der Patient diese als Teil ihres / seines täglichen Lebensstils befolgt. Zudem konnte eine stabil eingestellte medikamentöse Behandlung der Komorbiditäten (z. B.

Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Schilddrüsenunterfunktion) in der Studie fortgeführt werden.

Die geplante Behandlungsdauer mit der Studienmedikation beträgt bis zu 54 Monate. Patientinnen und Patienten mit einer histologischen Progression zur Leberzirrhose oder einem anderen qualifizierenden Ereignis des primären Endpunkts der finalen Analyse zu Monat 54 können nach Woche 52 und vor Monat 54 in einen Open-Label-Arm wechseln oder die Studie beenden. Alle Patientinnen und Patienten des Open-Label-Arms sollen eine Behandlung mit Resmetirom mit der Startdosis 80 mg erhalten, wobei Dosisanpassungen im späteren Verlauf möglich sind. Die geplanten Visiten bis Monat 54 sollen auch von Patientinnen und Patienten im Open-Label-Arm wahrgenommen und weiterhin Daten erhoben werden.

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

Zur Charakterisierung der Studie siehe auch Tabelle 6 und Tabelle 7 in I Anhang B.

Anmerkungen zur Patientenpopulation

In der Studie musste die Diagnose einer MASH mit Fibrose (F1, F2 oder F3) durch eine aktuelle Leberbiopsie bestätigt werden.

Mittels einer Leberbiopsie können Entzündungsaktivität, Ballonierung und Fibrosegrad direkt beurteilt werden, wodurch eine sicherere Unterscheidung zwischen einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) und einer MASH sowie das exakte Staging einer Leberfibrose möglich ist [10,11] als es bei der Durchführung nicht invasiver Verfahren der Fall ist.

Dies steht im Einklang mit der Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), den Einschluss von Patientinnen und Patienten in klinische Studien nicht allein auf Basis nicht invasiver Verfahren ohne Durchführung einer Leberbiopsie zur Bestätigung einer bestehenden MASH mit Leberfibrose vorzunehmen. Zum Nachweis einer MASH schlägt die EMA die Verwendung des Histologie-basierten $NAS \geq 4$ mit mindestens 1 Punkt in den

Komponenten Ballonierung und lobuläre Entzündung vor [12]. In der Fachinformation von Resmetirom [2] sind keine konkreten Vorgaben zur Identifizierung der Patientenpopulation für das Anwendungsgebiet wie bspw. die Durchführung einer Leberbiopsie spezifiziert.

In dem Amendment zur S2k-Leitlinie [13] finden sich hingegen unterschiedliche Angaben zur Notwendigkeit, bei allen Patientinnen und Patienten mit vermuteter MASH eine Leberbiopsie durchzuführen. So wird einerseits darauf hingewiesen, dass ein Biopsie-gestützter Nachweis für die Therapieentscheidung nicht notwendig ist. Als Auswahlkriterien für eine Resmetirom-Therapie wird das Vorliegen einer signifikanten Lebersteifigkeit, die mittels VCTE, Magnetresonanz-Elastografie (MRE) oder anderen ultraschallbasierten Elastografie-Verfahren gemessen wurde, als Alternative zu einer durch Biopsie bestätigten MASH mit Leberfibrose (F2 und F3) angeführt. Andererseits wird in der Leitlinie auf die Limitationen nicht invasiver Verfahren hingewiesen. So ist beschrieben, dass die leitlinienbasierte Risikostratifizierung aufgrund unzureichend zuverlässiger nicht invasiver Verfahren vermutlich einen erheblichen Teil der Patientinnen und Patienten nicht korrekt klassifizieren kann. Dies könnte gemäß Leitlinie zu unangemessenen Behandlungsentscheidungen hinsichtlich neuartiger MASLD-Therapien führen. In Zweifelsfällen steht gemäß den Angaben in der S2k-Leitlinie weiterhin die Leberbiopsie für das Grading (MASH) und Staging (Fibrose) zur Verfügung [13].

Weiterhin ist anzumerken, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie mindestens 3 der metabolischen Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Hypertonie oder Dyslipidämie aufweisen mussten. Gemäß den Leitlinien besteht bereits ab dem Vorliegen von mindestens 1 bzw. 2 Risikofaktoren ein hinreichender Verdacht auf eine steatotische Lebererkrankung [11,14]. Zudem verwendet der pU im Studienprotokoll zur Definition der Risikofaktoren nach eigenen Angaben eine modifizierte Version der International Diabetes Foundation Kriterien, die z. B. übergewichtige Patientinnen und Patienten ab einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ einschließen. Dies weicht von den Leitlinien ab, in denen ein BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ als metabolischer Risikofaktor beschrieben ist [11,14].

Zudem waren Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobin-A1c(HbA1c)-Wert $> 9 \%$ zu Studienbeginn ausgeschlossen. Der pU begründet diese Einschränkungen in Modul 4A nicht.

Insgesamt erscheinen die vom pU gewählten Einschlusskriterien ausreichend, um die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation zu identifizieren.

Anmerkungen zur Studiendauer

Die geplante Studiendauer der MAESTRO-NASH beträgt 54 Monate. Dieser Auswertezeitpunkt ist derzeit noch nicht erreicht. Für die Nutzenbewertung legt der pU für verschiedene Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden präspezifizierten Auswertungen zu Woche 52 vor. Die Auswertungen

zu Nebenwirkungen bilden dagegen einen längeren Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren ab (siehe Angaben zu Datenschnitten).

Es ist anzumerken, dass gemäß dem EMA Reflection Paper zu Anforderungen zur Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von MASH die Untersuchung langfristiger Ergebnisse aufgrund des langsamen Verlaufs der Erkrankung ohne auffällige oder spezifische Symptome als schwierig eingestuft wird [12]. Die Frage nach einer angemessenen Studiendauer im Anwendungsgebiet könnte nicht eindeutig beantwortet werden, daher solle die finale Analyse ereignisgesteuert erfolgen. Für Interimsanalysen basierend auf ersatzweise herangezogenen, intermediären Endpunkten empfiehlt die EMA als Richtgröße eine Studiendauer von 2 Jahren, die jedoch in Abhängigkeit von Phase-2-Daten, Studiengröße, Patientencharakteristika und statistischer Genauigkeit angepasst werden kann. Für solche von der EMA benannten Endpunkte ist zuvor sicherzustellen, dass diese anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden [15]. In der Food and Drug Administration (FDA) Guidance wird ebenfalls keine konkrete Mindeststudiendauer angeführt. Für Phase-2-Studien empfiehlt die FDA jedoch eine Dauer von mindestens 12 bis 18 Monaten [16].

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

Datenschnitte

Für die Studie MAESTRO-NASH liegen laut Angaben in Modul 4 A 2 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 31.07.2022: geplant nachdem alle Patientinnen und Patienten entweder die Visite nach 52 Wochen durchlaufen oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben
- Datenschnitt vom 13.01.2023 von der FDA angeforderter Datenschnitt im Rahmen des 120-Tage Sicherheits-Updates

Darüber hinaus ist eine Interimsanalyse für den primären kombinierten Endpunkt der 54-Monatsanalyse – bestehend aus den Komponenten Mortalität jeglicher Ursache, Lebertransplantation, andere bedeutsame Leber-assoziierte Ereignisse einschließlich hepatischer Dekompensation, histologische Progression zur Leberzirrhose und Anstieg des MELD-Scores von kleiner als 12 auf mindestens 15 – nach 110 aufgetretenen Ereignissen geplant. Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist geplant, wenn alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Monat 54 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben.

Der pU gibt an, dass die im Dossier dargestellten Auswertungen auf dem Datenschnitt vom 13.01.2023 (FDA-120-Tage Sicherheits-Update) basieren. Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sei per Definition der Analysepopulationen weiterhin der 31.07.2022 der aktuellste Auswertungszeitpunkt.

I 4.1.2 Bewertung der vorgelegten Daten zur Studie MAESTRO-NASH

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien soll bei übergewichtigen bzw. adipösen Patientinnen und Patienten mit metabolischer Dysfunktion-assozierter steatotischer Lebererkrankung zunächst eine Gewichtsreduktion durch eine Ernährungsumstellung und Bewegung angestrebt werden [10,11]. Zur medikamentösen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten wird in der S2k-Leitlinie zur MASLD der Einsatz von Glukagonähnliches-Peptid-1(GLP-1)-Agonisten (Diabetes mellitus Typ 2 und / oder Adipositas [$BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$]), Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (Diabetes mellitus Typ 2) und Statinen (Dyslipidämie) empfohlen. Bei adipösen Patientinnen und Patienten können darüber hinaus auch bariatrisch-chirurgische oder endoskopische Interventionen erwogen werden [14].

Die in der Studie MAESTRO-NASH eingesetzten Maßnahmen bilden zwar die in den Leitlinien empfohlenen Lebensstilberatungen ab, waren jedoch im Studienverlauf nicht auf eine optimierte Standardtherapie der Begleiterkrankungen ausgelegt. Dies wird nachfolgend erläutert.

Lebensstilberatung

In die Studie MAESTRO-NASH wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 der folgenden Komorbiditäten eingeschlossen: Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, Adipositas und Dyslipidämie. Die Patientinnen und Patienten erhielten in allen 3 Studienarmen in den ersten 52 Wochen bei jeder Visite eine Lebensstilberatung durch die Prüfarztin / den Prüfarzt, die Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung umfasste. Insgesamt bilden die im Studienprotokoll beschriebenen Empfehlungen die Leitlinienempfehlungen hinreichend ab, auch wenn z. B keine Verhaltenstherapie angeboten wurde [11,14].

Medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus

In der Studie MAESTRO-NASH war der Einschluss von Patientinnen und Patienten, die eine medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus benötigen, nur dann möglich, wenn in den 30 Tagen vor der Randomisierung eine stabile Behandlung der Erkrankung erfolgt war. Für GLP-1-Agonisten betrug die erforderliche Dauer der stabilen Phase sogar 24 Wochen vor der Randomisierung. Zusätzlich war eine Dosiserhöhung oder die Initiierung einer GLP-1-Therapie innerhalb der ersten 52 Wochen der Studie untersagt. Auch der Einsatz der weiteren in der S2k-Leitlinie empfohlenen medikamentösen Therapien war in der Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich (siehe Tabelle 7 in I Anhang B). Einzig für den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren lagen im Studienprotokoll keine weiteren Einschränkungen vor.

GLP-1-Agonisten stellen gemäß verschiedenen Leitlinien einen zentralen Baustein der Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 mit einer begleitenden kardiovaskulären Erkrankung oder Übergewicht / Adipositas dar [17-19]. Den Angaben in Modul 4 A ist zu entnehmen, dass zu Studienbeginn 14 % der Patientinnen und Patienten der vom pU betrachteten Teilpopulation der Studie MAESTRO-NASH mit einem GLP-1-Agonisten behandelt wurden. Angaben zu weiteren antidiabetischen Medikationen zu Studienbeginn fehlen. Auch liegen keine Angaben dazu vor, ob und wenn ja, in welchem Umfang, Anpassungen einer antidiabetischen Therapie im Studienverlauf stattgefunden haben.

Der pU weist in Modul 4 A darauf hin, dass die Patientinnen und Patienten während der gesamten 52 Wochen adäquate HbA1c-Werte aufgewiesen haben. Angaben zum HbA1c-Wert legt der pU jedoch für die von ihm betrachtete Teilpopulation der Studie MAESTRO-NASH lediglich zum Zeitpunkt des Studienbeginns vor. Es ist nicht ersichtlich, bei wie vielen Patientinnen und Patienten bis Woche 52 eine Anpassung der GLP-1-Therapie (Initiierung, Wechsel oder Dosisanpassung) angezeigt gewesen war.

Insgesamt lässt sich basierend auf den vorliegenden Informationen nicht einschätzen, ob trotz der in der Studie bestehenden Einschränkung der antidiabetischen Therapieoptimierung eine adäquate Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 gewährleistet war.

Medikamentöse Behandlung von Dyslipidämien

Die Gabe von Statinen und Fenofibrat bei Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie war in der Studie MAESTRO-NASH nur zulässig, wenn die Behandlung vor Randomisierung in stabiler Dosis erfolgt ist. Des Weiteren war der Einsatz in Bezug auf die erlaubten Statin-Wirkstoffe und deren Höchstdosis eingeschränkt (siehe Tabelle 7). So durfte für die einzusetzenden Statine maximal etwa die Hälfte der zugelassenen Höchstdosis der jeweiligen Wirkstoffe verabreicht werden [20-25]. Hinsichtlich des Einsatzes von Proprotein-Convertase-Subtilisin-Kexin-Type-9(PCS9)-Inhibitoren lagen dagegen keine Einschränkungen vor.

Der pU erläutert in Modul 4 A, dass die Dosierung von Statinen aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselwegs von Resmetirom und Statinen in der Studie MAESTRO-NASH reduziert werden musste, um eine Konzentration des jeweiligen Statins zu vermeiden, die das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen erhöhen würde. Aufgrund der Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-senkenden Wirkung von Resmetirom konnte aus Sicht des pU in der Studie jedoch weiterhin eine optimale Behandlung der LDL-Dyslipidämie aufrechterhalten werden. Auf eine begrenzte Dosierungshöhe für die 4 Statine Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin und Atorvastatin wird entsprechend auch in der Fachinformation zu Resmetirom hingewiesen [2].

Die Dosierungseinschränkungen für die Statine galten auch für die Patientinnen und Patienten des Placeboarms. Durch welche Maßnahmen für die Patientinnen und Patienten des Placeboarms trotz dieser eingeschränkten Dosierungsmöglichkeiten der Statine eine optimale Behandlung der LDL-Dyslipidämie gewährleistet war, thematisiert der pU nicht. Den Angaben in Modul 4 A ist zu entnehmen, dass zu Studienbeginn 48 % der Patientinnen und Patienten der vom pU betrachteten Teilpopulation eine Statintherapie erhielten, davon 23 % mit hoher und 62 % mit moderater Statin-Intensität. Die Relevanz der eingeschränkten Dosierungsmöglichkeiten ist basierend auf den vorliegenden Angaben nicht abschätzbar. Es ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten des Placeboarms eine höhere, aber gemäß Studienprotokoll nicht erlaubte Statin-Intensität angezeigt gewesen wäre. Des Weiteren fehlen Angaben dazu, ob und wenn ja, in welchem Umfang bei Patientinnen und Patienten im Placeboarm vor Studieneinschluss eine Reduktion der Statindosis aufgrund der vorgegebenen Dosierungseinschränkungen in der Studie stattgefunden hat.

Bariatrische oder Magenbypass-Operation

Der Einschluss von Patientinnen und Patienten, mit einer geplanten oder innerhalb der letzten 5 Jahre vor Randomisierung durchgeföhrten bariatrischen oder Magenbypass-Operation war in der Studie nicht zulässig. Gemäß S3-Leitlinie zur Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen kann ein adipositaschirurgischer Eingriff bei Patientinnen und Patienten mit einem $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ und Komorbiditäten, wie sie die Patientinnen und Patienten in der Studie teilweise aufwiesen, im Einzelfall angezeigt sein [18,26].

Behandlung von Bluthochdruck

Hinsichtlich der Behandlung von Bluthochdruck lagen im Studienprotokoll keine Einschränkungen vor.

Weitere Anmerkungen zu Begleitbehandlungen

Grundsätzlich sollten alle Begleitbehandlungen – sofern möglich – während der Studie und insbesondere bis Woche 52 in stabiler Dosierung erfolgen. Alle Therapien, die nicht explizit verboten waren, konnten nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes eingesetzt werden. In bestimmten Situationen konnte nach Abstimmung mit dem Sponsor auch eine nicht erlaubte Therapie gegeben werden. In der Gesamtpopulation haben ca. 10 % der Patientinnen und Patienten eine gemäß den Vorgaben in der Studie nicht erlaubte Therapie erhalten (Datenschnitt 31.07.2022).

Zusammenfassung

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

Auswertungen zur vorgelegten Teilpopulation nicht geeignet

Der pU legt für die Nutzenbewertung Auswertungen basierend auf einer Teilpopulation der Studie MAESTRO-NASH vor.

Für die Bildung der Teilpopulation betrachtet der pU aus allen 3 Studienarmen jeweils die Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Stadium F2 oder F3). Aus den beiden Resmetirom-Armen berücksichtigt der pU zudem ausschließlich die Patientinnen und Patienten, die eine zulassungskonforme Resmetirom-Dosierung [2] erhalten haben. Dies sind im 80 mg-Resmetirom-Arm alle Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg und im 100 mg-Resmetirom-Arm alle Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg. Für den Kontrollarm nimmt der pU keine zusätzliche Anpassung der Patientenpopulation hinsichtlich des Körpergewichts vor. Für den Vergleich von Resmetirom und Placebo zieht der pU die gewichtsabhängig angepassten Teilpopulationen der Resmetirom-Arme heran (80 mg Resmetirom: Patientinnen und Patienten < 100 kg Körpergewicht; bzw. 100 mg Resmetirom: Patientinnen und Patienten > 100 kg Körpergewicht) und vergleicht diese jeweils separat mit dem gesamten Kontrollarm (gewichtsunabhängig; enthält sowohl Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg als auch ≥ 100 kg).

Die vom pU vorgelegte Teilstudie umfasst 167 Patientinnen und Patienten des 80 mg-Resmetirom-Arms, 151 Patientinnen und Patienten des 100 mg-Resmetirom-Arms und 303 des Placeboarms.

Die Betrachtung einer zulassungskonform behandelten Teilstudie der Studie MAESTRO NASH für die Nutzenbewertung ist grundsätzlich sachgerecht. Dementsprechend ist es adäquat entsprechend der zugelassenen Indikation in der Auswertung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Fibroestadium F2 und F3 der MASH zu betrachten. Im Gegensatz dazu betrifft die zulassungskonforme gewichtsadaptierte Anpassung der Resmetirom-Dosierung ausschließlich die beiden Interventionsarme.

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

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

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

Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten

Bei der Bewertung des Zusatznutzens werden sowohl die beabsichtigten als auch die unbeabsichtigten Effekte der Interventionen berücksichtigt, die eine Bewertung der Beeinflussung patientenrelevanter Zielgrößen zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen erlauben. Dazu zählen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es ist anzumerken, dass nicht alle vom pU im Dossier dargestellten Endpunkte als per se

patientenrelevant einzuschätzen sind und auch keine Surrogatvalidierungen vorgelegt wurden.

Zusammenfassung

Die Relevanz der Studie MAESTRO-NASH für die Nutzenbewertung kann basierend auf den vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilt werden. Es ist unklar, inwieweit in der Studie aufgrund der zuvor beschriebenen Einschränkungen der Behandlung von Begleiterkrankungen eine optimierte Standardtherapie gewährleistet war. Des Weiteren ist unklar, ob der für Nutzenbewertung betrachtete Studienzeitraum (52 Wochen) nicht gegebenenfalls zu kurz ist, um Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll erfassen zu können, die eine Abwägung der positiven und negativen Effekte ermöglichen und damit letztlich eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom grundsätzlich erlauben. Unabhängig davon sind die vorgelegten Auswertungen der vom pU für die Nutzenbewertung betrachteten Teilpopulation nicht sachgerecht. Es liegen daher keine geeigneten Daten zum Vergleich von Resmetirom mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

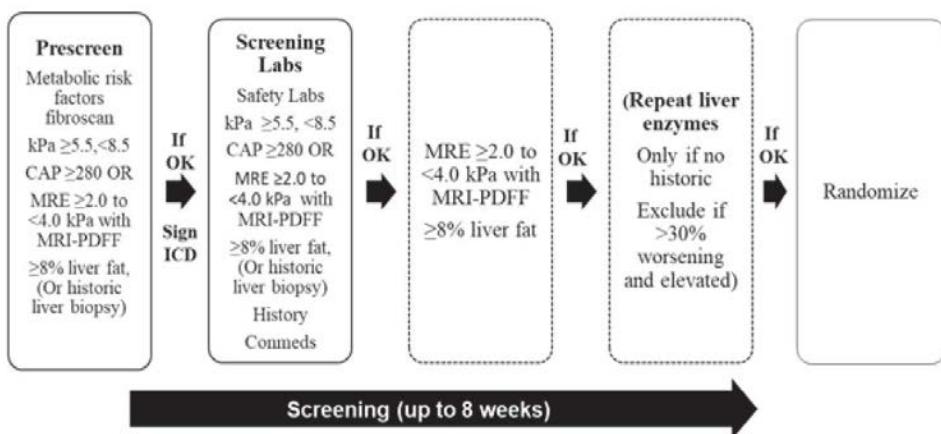
I 4.2 Studie MAESTRO-NAFLD-1

I 4.2.1 Studiencharakteristika

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

Die Studienpopulation umfasste Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten oder einer bestätigten Diagnose einer MASLD/MASH basierend auf Befunden in der Vorgeschichte der Patientin / des Patienten. Der Nachweis von Steatose und Fibrose konnte gemäß Einschlusskriterien entweder auf nicht invasiven Verfahren (Fibroscan oder Magnetresonanz-Elastografie mit MRI-PDFF) oder auf einer Leberbiopsie (< 2 Jahre) basieren. Grundsätzlich konnten Patientinnen und Patienten mit einem Fibroestadium F1 bis F3 eingeschlossen werden. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Fibroestadium F0 war unter bestimmten Voraussetzungen ebenfalls möglich. Eine weitere Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass der Leberfettgehalt (MRI-PDFF) mindestens 8 % betragen musste.

Der vollständige Ablauf des Screenings in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 ist in Abbildung 2 dargestellt.



Dotted box or parentheses, test not mandatory; if eligible prescreening fibroscan, no need to repeat at screening; Patients screened for MGL-3196-11 who failed eligibility because of liver biopsy do not need to repeat screening. Labs if within 10 weeks of randomization. Patients with an eligible MRI-PDFF if within 8 weeks (+3 days) of randomization do not need a repeat MRI-PDFF for eligibility.

CAP: kontrollierter Dämpfungsparameter; kPa: Kilopascal; MRE: Magnetresonanz-Elastografie; MRI-PDFF: Magnetresonanztomografie Protonendichte-Fettfraktion

Abbildung 2: Ablauf des Screenings in der Studie MAESTRO-NAFLD-1

Die in der Studie MAESTRO-NAFLD-1 eingesetzten Resmetirom-Dosierungen weichen für einen Teil der eingeschlossenen Patientenpopulation von den Vorgaben der Fachinformation [20] ab. So erhielten die Patientinnen und Patienten je nach Zuteilung zu einem der beiden Interventionsarme entweder 80 mg oder 100 mg Resmetirom. Gemäß der Fachinformation muss die Dosierung jedoch in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten erfolgen ($< 100 \text{ kg}$: 80 mg Resmetirom; $\geq 100 \text{ kg}$: 100 mg Resmetirom). In beiden Studienarmen befinden sich somit Patientinnen und Patienten, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung erhalten haben (siehe Abschnitt I 4.2.2). Darüber hinaus fand in der Studie eine Dosisreduktion statt, wenn das freie Thyroxin im Blut um mindestens 30 % im Vergleich zu Studienbeginn abnahm und der Laborwert unterhalb von 0,7 ng/dl lag. Die tägliche Resmetirom-Dosis konnte auf höchstens 60 mg gesenkt werden. Aus den Angaben in der Fachinformation ist eine solche Dosisreduktion jedoch nicht abgebildet [2]. Im Kontrollarm wurde ein Placebo eingesetzt. Die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug bis zu 52 Wochen.

Analog zur Studie MAESTRO-NASH erhielten alle Patientinnen und Patienten mit Studienbeginn und im Studienverlauf eine Lebensstilberatung mit Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung durch die Prüfärztin / den Prüfarzt. Zudem konnte eine stabil eingestellte medikamentöse Behandlung der Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Schilddrüsenunterfunktion) in der Studie fortgeführt werden.

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

Anmerkungen zur Patientenpopulation

In die Studie MAESTRO-NAFLD-1 konnten auch Patientinnen und Patienten, deren Diagnose allein auf nicht invasiven Verfahren beruhte, eingeschlossen werden. In Bezug auf das Fibroestadium waren gemäß der Einschlusskriterien der Studie MAESTRO-NAFLD-1 niedrigere Messwerte für die Lebersteifigkeit erforderlich (VCTE mittels FibroScan und MRE) als in der Studie MAESTRO-NASH. Die Einschlusskriterien der Studie MAESTRO-NAFLD-1 bilden eher die Fibroestadien F1 oder F2 ab.

Wie in Abschnitt I 4.1.1 zur Studie MAESTRO-NASH beschrieben, finden sich unterschiedliche Angaben zur Notwendigkeit, bei allen Patientinnen und Patienten mit vermuteter MASH eine Leberbiopsie durchzuführen. So fordert die EMA für den Einschluss von Patientinnen und Patienten in klinische Studien die Durchführung einer Leberbiopsie zur Bestätigung einer bestehenden MASH [12]. Im Amendment zur S2k-Leitlinie [13] werden einerseits nicht invasive Verfahren als Alternative zu einer durch Biopsie bestätigten MASH mit Leberfibrose (F2 und F3) angeführt. Andererseits wird in der Leitlinie auf nicht korrekte Risikostratifizierung aufgrund unzureichend zuverlässiger nicht invasiver Verfahren hingewiesen.

Anmerkungen zur Studiendauer

Die Studiendauer der MAESTRO-NAFLD-1 betrug 52 Wochen. Wie in Abschnitt I 4.1.1 beschrieben, ist fraglich, ob in diesem Zeitraum Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll interpretiert werden können, die eine Abwägung der positiven und negativen Effekte ermöglichen und letztlich eine Aussage zum Zusatznutzen von Resmetirom erlauben.

I 4.2.2 Bewertung der supportiv vorgelegten Daten zur Studie MAESTRO-NAFLD-1

Der pU stellt im Dossier supportiv die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie MAESTRO-NAFLD-1 dar und gibt an, aufgrund methodischer Limitationen auf Basis dieser Studie keinen Zusatznutzen zu beanspruchen.

In dieser Teilpopulation sollen entsprechend der Fachinformation Patientinnen und Patienten betrachtet werden, deren Fibroestadien F2 oder F3 beträgt und die eine ihrem Körergewicht entsprechende Resmetirom-Dosierung erhalten haben [2].

Die supportive Darstellung der Studie MAESTRO-NAFLD-1 begründet der pU mit Unsicherheiten in der Aussagekraft, da in der Studie eine Bestätigung der Leberfibrose durch eine Biopsie nicht notwendig war und keine Stratifizierung nach Fibroestadium

vorgenommen wurde. Für die Bildung der Teilpopulation hat der pU nach seinen Angaben daher das Fibroestadium post hoc auf Basis der VCTE, die zu Studienbeginn mittels FibroScan gemessen wurden, bestimmt. Hierfür wurden nach Angaben des pU ein Grenzwert von > 8,5 kPa auf Basis von Literaturangaben und Rückmeldungen von Experten festgelegt. Diese Patientinnen und Patienten haben aus Sicht des pU die größte Wahrscheinlichkeit innerhalb des Anwendungsgebiets zu liegen.

Der vom pU herangezogene Grenzwert weicht von den Empfehlungen im Amendment zur S2k-Leitlinie ab [13]. Gemäß Leitlinie kann bei einer VCTE-gemessenen Lebersteifigkeit von 10 bis 19,9 kPa von einer signifikanten Fibrose (F2 oder F3) ausgegangen werden. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Lebersteifigkeit (VCTE) von 8 bis 10 kPa sollte die Messung nach 6 Monaten wiederholt werden. Es ist daher nicht hinreichend sicher, ob bei den von der Teilpopulation umfassten Patientinnen und Patienten die Indikation für eine Resmetirom-Therapie bestand.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die in Abschnitt I 4.1 beschriebenen Einschränkungen der Behandlung von Komorbiditäten in der Studie MAESTRO-NASH gelten weitgehend auch für die Studie MAESTRO-NAFLD-1. Jedoch konnten der Studie MAESTRO-NAFLD-1 – sofern medizinisch angezeigt – nach der Randomisierung Anpassungen an der antidiabetischen Behandlung vorgenommen werden. Erlaubt waren Dosisanpassungen, Therapiewechsel oder das Ergänzen der Therapie um ein zusätzliches Antidiabetikum. Die Initiierung einer Therapie mit GLP-1-Agonisten, die gemäß verschiedener Leitlinien [17-19] einen zentralen Baustein der Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 mit einer begleitenden kardiovaskulären Erkrankung oder Übergewicht / Adipositas darstellt, war jedoch nicht erlaubt. Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Einschränkungen bezüglich der Lipidtherapie (Statine, Ezetimib, Omega-3-Fettsäuren, Gallensäure-bindende Mittel und Fenofibrat) musste die zu Studienbeginn eingesetzte Dosis für die Dauer der 52-wöchigen Studie stabil erfolgen. Ausgenommen waren erforderliche Therapieanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen.

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

Vom pU supportiv vorgelegte Teilpopulation

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation sind nicht geeignet. Der pU geht analog zur Studie MAESTRO-NASH vor und betrachtet gemäß den Vorgaben der Fachinformation aus dem 80 mg-Resmetirom-Arm alle Patientinnen und Patienten mit einem

Körpergewicht < 100 kg und aus dem 100 mg-Resmetirom-Arm alle Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht \geq 100 kg. Für den Kontrollarm nimmt der pU keine zusätzliche Anpassung der Patientenpopulation hinsichtlich des Körpergewichts vor. Der pU zieht für den Vergleich von Resmetirom und Placebo die gewichtsabhängig angepassten Teilpopulationen der Resmetirom-Arme heran und vergleicht diese jeweils separat mit dem gesamten Kontrollarm. Wie in Abschnitt I 4.1.2 beschrieben, ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht.

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

Zusammenfassung

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

I 4.3 Studie MGL-3196-05

I 4.3.1 Studiencharakteristika

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

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Biopsie-bestätigten MASH definiert als NAS \geq 4 mit jeweils mindestens 1 Punkt in den Komponenten Steatose, Ballonierung und lobuläre Entzündung und Leberfibrose (Stadium F1 bis F3). Des Weiteren war der Einschluss auf Patientinnen und Patienten mit einem Leberfettgehalt von mindestens 10 %, gemessen mittels MRI-PDFF beschränkt.

Die Studie besteht aus einer Screeningphase von 42 Tagen, gefolgt von einer 36-wöchigen Behandlungsphase. Im Anschluss bestand die Möglichkeit an einer 36-wöchigen Extensionsstudie teilzunehmen. In der Extensionsstudie wechselten Patientinnen und Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, auf eine Behandlung mit Resmetirom.

In der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm unabhängig vom Körpergewicht 80 mg Resmetirom pro Tag. Dies entspricht nicht den Vorgaben der

Fachinformation gemäß der die Dosierung nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 100 kg eingesetzt werden soll (siehe Abschnitt I 4.3.2) [2]. Im Kontrollarm wurde ein Placebo eingesetzt. Zusätzlich zur Studienmedikation fand in beiden Studienarmen im Rahmen der Visiten eine Ernährungs- und Lebensstilberatung statt.

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

I 4.3.2 Bewertung der vom pU supportiv vorgelegten Studie MGL-3196-05

Der pU betrachtet für die Studie MGL-3196-05 – analog wie für die Studien MAESTRO NASH und MARSTRO-NAFLD-1 – nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Leberfibrose der Stadien F2 und F3 und einer zulassungskonformen Resmetirom-Dosierung. Die vorgelegte Teilpopulation umfasst 18 Patientinnen und Patienten im Resmetirom-Arm und 20 Patientinnen und Patienten im Placeboarm. Die lediglich supportive Darstellung der Studienergebnisse begründet der pU damit, dass durch den Zuschnitt der Teilpopulation die für Auswertungen zu Verfügung stehende Population stark reduziert sei und die Studienarme nicht balanciert seien.

Die direkt vergleichende Phase der Studie umfasst lediglich eine Dauer von 36 Wochen und ist daher zu kurz, um Aussagen zu positiven und negativen Effekten zu treffen (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1.1). Die vorgelegten Daten zur Studie MGL-3196-05 sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Auf eine ausführliche Beschreibung der Studie wird daher verzichtet.

I 5 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Resmetirom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Resmetirom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Resmetirom im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Resmetirom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a-d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assozierter Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibroestadien F2 bis F3) besteht	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die optimierte Standardtherapie in beiden Therapiearmen durchgeführt wird. Die Standardtherapie sollte gemäß G-BA auch, sofern angezeigt, nicht medikamentöse Maßnahmen wie Empfehlungen zu Gewichtsreduktion und Bewegung umfassen. In der Fachinformation von Resmetirom [2] ist die Anwendung in Kombination mit Ernährung und Bewegung ebenfalls beschrieben.
c. In Einzelfällen kann eine chirurgische Intervention (z. B. bariatrische Operation) bei stark adipösen Personen angezeigt sein. Dies stellt keine regelhafte Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.
d. Eine Therapieanpassung kann gemäß G-BA dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome / bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Das Studienprotokoll sollte Anpassungen der Basis-/ Begleitmedikation explizit ermöglichen. Sofern keine Optimierung durchgeführt wird, ist zu dokumentieren bzw. darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet sind, nicht vertragen werden bzw. ausgeschöpft sind.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie MAESTRO-NASH für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibroestadien F2 bis F3) besteht, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Resmetirom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 7 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Madrigal Pharmaceuticals Deutschland. Rezdifra 60/80/100 mg Filmtabletten [online]. 08.2025 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Madrigal Pharmaceuticals. A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis to Resolve NASH and Reduce Progression to Cirrhosis and/or Hepatic Decompensation; MGL-3196-11; Week 52 Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
4. Madrigal Pharmaceuticals. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With NASH and Fibrosis (MAESTRO-NASH) [online]. 2024 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03900429>.
5. Madrigal Pharmaceuticals. A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MGL-3196 (resmetirom) in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis to Resolve NASH and Reduce Progression to Cirrhosis and/or Hepatic Decompensation [online]. [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004012-22.
6. Madrigal Pharmaceuticals. A clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of MGL-3196 (resmetirom) in patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and reduce progression of liver damage and resolve NASH [online]. 2025 [Zugriff: 23.09.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510626-89-00>.
7. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 390(6): 497-509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000>.
8. Harrison SA, Taub R, Neff GW et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2023; 29(11): 2919-2928. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02603-1>.
9. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2019; 394(10213): 2012-2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6).

10. Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)–April 2022–AWMF-Registernummer: 021–025. Z Gastroenterol 2022; 60(09): 1346-1421.
11. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024; 81(3): 492-542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>.
12. European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). 2024.
13. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Amendment „Resmetirom“ zur S2k-Leitlinie „Metabolische Lebererkrankungen“ (vormals „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung v.2.0 / April 2022), der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 2.3) [online]. 2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-025am2_S2k_NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen_2025-11.pdf.
14. Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Amendment „Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung)“ zur S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (v.2.0/April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol 2024; 62(7): 1077-1087. <https://doi.org/10.1055/a-2309-6052>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
16. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis; Developing Drugs for Treatment; Guidance for Industry; Draft Guidance [online]. 2018 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/119044/download>.
17. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Typ-2-Diabetes; Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001I_S3_Typ-2-Diabetes_2024-12.pdf.

18. Deutsche Adipositas-Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“; Version 5.0 [online]. 2024 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-001I_S3_Praevention-Therapie-Adipositas_2024-10.pdf.
19. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Diabetes; Leitlinien für das Management von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes; ESC Pocket Guidelines [online]. 2023 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/29_2023_pocket-leitlinien_diabetes.pdf.
20. AbZ Pharma. Atorvastatin AbZ 10 mg/20 mg/40 mg /80 mg Filmtabletten [online]. 08.2024 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. AbZ Pharma. Simvastatin AbZ Filmtabletten [online]. 03.2023 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. ratiopharm. Rosuvastatin-ratiopharm 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten [online]. 10.2023 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. AbZ Pharma. Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln [online]. 07.2018 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. ratiopharm. Pravastatin-ratiopharm Tabletten [online]. 02.2024 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Recordati. Livazo 2 mg Filmtabletten [online]. 01.2025 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. S3-Leitlinie; Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen [online]. 2018 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/088-001I_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02-abgelaufen.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Resmetirom

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
resmetirom OR MGL-3196 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
resmetirom* OR MGL-3196 OR MGL3196 OR (MGL 3196)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
resmetirom, MGL-3196, MGL3196 [Contain any of these terms]

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MAESTRO-NASH

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MAESTRO-NASH	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer durch Biopsie bestätigten MASH mit Fibrosestadium F1A/F1C, F1B, F2 oder F3 und NAS $\geq 4^{b,c}$	Resmetirom 80 mg (N = 352) Resmetirom 100 mg (N = 349) Placebo (N = 349) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : Resmetirom 80 mg (n = 167) Resmetirom 100 mg (n = 151) Placebo (n = 303)	Screening: bis zu 8 Wochen Behandlung: bis zu 54 Monate	245 Zentren in Australien, Europa ^f , Israel, Kanada, Puerto Rico, USA 06/2019–laufend	<u>primär</u> : Woche 52: NASH-Resolution-Responder, Fibrose-Responder <u>sekundär</u> : Monat 54: kombinierter Endpunkt ⁱ Woche 52 + Monat 54: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. basierend auf einer aktuellen Leberbiopsie (≤ 6 Monate) mit mindestens 1 Punkt in jeder NAS-Komponente: Steatose (0 bis 3 Punkte), Ballonierung (Score 0 bis 2 Punkte), und lobuläre Entzündung (Score 0 bis 3 Punkte)</p> <p>c. Zusätzliche Einschlusskriterien während eines mehrstufigen (Pre-)Screening-Prozesses waren: das Vorliegen von ≥ 3 der metabolischen Risikofaktoren Adipositas, Dyslipidämie, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus Typ 2 sowie Leberfettgehalt mittels MRI-PDFF ($\geq 8\%$), eGFR ≥ 45 ml/min/1,732 m² (berechnet nach MDRD-6), HbA1c $\leq 9,0\%$ sowie das Vorliegen einer vermuteten oder bestätigten Diagnose einer MASH mit Leberfibrose basierend auf einem der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ biochemischer Test zur Beurteilung der Fibrose: PRO-C3 > 14 ng/ml oder ELF ≥ 9 in der Vorgeschichte ▫ FibroScan mit transienter Elastografie $\geq 8,5$ kPa und CAP ≥ 280 dB/m⁻¹ innerhalb der letzten 3 Monate ▫ Leberbiopsie in der Vorgeschichte (< 2 Jahre vor Randomisierung): Fibroestadium F1B, F2 oder F3 mit MASH, ohne signifikante Gewichtsänderung ($> 5\%$) oder relevante Medikation, die NAS oder das Fibroestadium beeinflussen könnten ▫ wenn andere als die oben genannten Kriterien für die Feststellung einer MASH mit Fibrose verwendet werden und der MRI-PDFF $\geq 8\%$ beträgt ODER eine zulässige Leberbiopsie ≤ 6 Monate zentral bestätigt wurde und seit dem Zeitpunkt dieser Biopsie keine bedeutsame Veränderung des Stoffwechselstatus bestätigt wurde, kann der FibroScan-Ausgangswert kPa $< 8,5$ und CAP < 280 betragen. <p>d. Definiert als Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis fortgeschritten Leberfibrose (F2–F3). Für die beiden Resmetirom-Arme wurden zudem ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit zulassungskonformer Dosierung [2] betrachtet. Dies sind im 80 mg-Resmetirom-Arm alle Patientinnen und Patienten mit < 100 kg Körpergewicht und im 100 mg-Resmetirom-Arm alle Patientinnen und Patienten ≥ 100 kg Körpergewicht.</p> <p>e. bei vorzeitigem Studienabbruch war eine zusätzliche Follow-up-Visite nach 3 Monaten geplant</p> <p>f. der pU macht in Modul 4 A keine Angabe zu den beteiligten Ländern</p> <p>g. Es wurde ein weiterer von der FDA geforderter Datenschnitt (13.01.2023) nach 6 Monaten (120 Tage) durchgeführt.</p> <p>h. präspezifizierte Interimsanalyse nachdem alle Patientinnen und Patienten entweder das Zeitfenster für die Visite nach 52 Wochen durchlaufen oder die Studie frühzeitig abgebrochen haben</p> <p>i. bestehend aus den Komponenten Mortalität jeglicher Ursache, Lebertransplantation, andere bedeutsame Leber-assozierte Ereignisse einschließlich hepatischer Dekompensation, histologische Progression zur Leberzirrhose sowie Anstieg des MELD-Scores von kleiner als 12 auf mindestens 15</p> <p>CAP: Kontrollierter Dämpfungsparameter; dB: Dezibel; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ELF: Enhanced Liver Fibrosis; FDA: Food and Drug Administration; HbA1c: Hämoglobin A1c; kPa: Kilopascal; MASH: metabolische Dysfunktion-assozierte Steatohepatitis; MDRD-6: Formel für Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankungen Version 6; MELD: Model for End stage Liver Disease; MRI-PDFF: Magnetresonanztomografie Protonendichte-Fettfraktion; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NAS: nicht alkoholische Fettlebererkrankung Aktivitätsscore; NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis; PRO-C3: N-terminales Typ-III-Kollagen-Propeptid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MAESTRO-NASH	Resmetirom 80 mg oder 100 mg täglich, oral	Placebo täglich, oral
Therapiepassung: Dosisreduktion bei Abnahme des FT4-Werts erlaubt ^a		
Erforderliche Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beratung zur Lebensstiländerung durch die Prüfärztin / den Prüfarzt, umfasst Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung 		
Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ GLP-1-Agonisten und Pioglitazon (< 15 mg/Tag) bei stabiler Dosis \geq 24 Wochen vor der Biopsie, andere Diabetesmedikationen bei stabiler Dosis \geq 30 Tage vor Randomisierung ▪ Statine bei stabiler Dosis \geq 30 Tage vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rosuvastatin und Simvastatin: \leq 20 mg/Tag, ▫ Atorvastatin, Pravastatin und Lovastatin: \leq 40 mg/Tag ▫ Pitavastatin: \leq 2 mg / Tag ▪ Fenofibrat, bei stabiler Dosis für \geq 6 Wochen vor der geplanten Randomisierung ▪ PCSK9-Inhibitoren oder Gallensäure-bindende Mittel bei stabiler Dosis ▪ Thyroxin(T4)-Therapie mit stabiler Dosis < 75 μg/Tag; nach einer Thyreoidektomie: \geq 75 μg/Tag ▪ selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ▪ Vitamin E > 400 IU/Tag bei stabiler Dosis (\geq 24 Wochen) 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Initiierung oder Dosiserhöhung einer Therapie mit einem GLP-1-Agonisten \leq 52 Wochen nach Studienbeginn ▪ nicht explizit erlaubte Statine oder höhere Dosierungen ▪ Obeticholsäure, Ursodeoxycholsäure oder Medikamenten mit historischem MASLD-Bezug^b ▪ geplante oder innerhalb der letzten 5 Jahre vor Randomisierung durchgeführte bariatrische Chirurgie oder Magenbypass-Operation ▪ größerer chirurgischer Eingriff < 6 Wochen vor Randomisierung ▪ perkutane koronare Intervention oder koronare Bypassoperation < 12 Wochen vor Randomisierung ▪ andere Prüfpräparate \leq 60 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung^c ▪ Inhibitoren organischer anionentransportierender Polypeptid-Transporter, des organischen Anionentransporters 3 sowie potente BCRP-Inhibitoren ▪ UGT4- und UGT9-Substrate und ältere Psychopharmaka ▪ Medikamente mit bekannter Lebertoxizität ▪ starke Inhibitoren und zentrale Substrate von CYP2C8 sowie der Induktor Rifampicin ▪ chronische Einnahme oraler Kortikosteroide, sofern nicht 12 Wochen vor Screening abgesetzt^d ▪ Immunsuppressiva, TNF-Hemmer und systemische Steroide 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Resmetirom vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a.	Dosisreduktion um 20 mg in Woche 12, wenn der FT4-Wert im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 30\%$ auf < 0,7 ng/dl gesunken ist). Bei Patientinnen und Patienten, deren Dosis in Woche 12 von 100 mg auf 80 mg reduziert wurde, konnte in Woche 24 eine weitere Reduktion auf 60 mg erfolgen, wenn der FT4-Wert weiterhin um $\geq 30\%$ unter dem Ausgangswert und < 0,7 ng/dl lag. Nach Woche 24 waren keine weiteren Dosisreduktionen vorgesehen, und die Dosis wurde nicht < 60 mg reduziert.	
b.	Amiodaron, Methotrexat, systemische Glukokortikoide, Tamoxifen, Östrogene in höheren Dosen als zum Hormonersatz oder zur Empfängnisverhütung, anabole Steroide in höheren Dosen als zur Ersatztherapie, Valproinsäure und andere bekannte Hepatotoxine	
c.	Prüfpräparate zur Behandlung von MASH < 24 Wochen vor Randomisierung	
d.	kurzfristige, niedrig dosierte Kortikosteroide ≤ 1 Woche mit anschließender Ausschleichphase, sowie topische, inhalative und intranasale Kortikosteroide oder Kortikosteroid-injektionen in Muskeln oder Gelenken waren erlaubt	
<p>BCRP: Brustkrebs-Resistenzprotein; CYP2C8: Cytochrom P450 2C8; FT4: Freier Thyroxinspiegel; GLP-1: Glukagonähnliches Peptid 1; MASLD: Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung; MASH: Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9; TNF-Hemmer: Tumornekrosefaktor-Hemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UGT: UDP-Glucuronyltransferase</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

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

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

Resmetirom wird teilweise durch CYP2C8 metabolisiert.

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

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

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Warfarin ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.15
II 4 Literatur.....	II.16
II Anhang A ICD-10-GM-Codelisten zu Schritt 3 (andere Lebererkrankung) und Schritt 5 (ESLD-bezogene Diagnosen oder Operationen).....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13
Tabelle 4: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 3	II.18
Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5	II.25

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ESLD	End Stage Liver Disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
MASH	Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis)
NASH	Non-alcoholic Steatohepatitis (nicht alkoholische Steatohepatitis)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis [MASH]) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Bezeichnung MASH und die frühere Bezeichnung nicht alkoholische Steatohepatitis (Non-alcoholic Steatohepatitis [NASH]) werden an einigen Stellen in der Herleitung der Zielpopulation synonym verwendet.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Resmetirom in Kombination mit Ernährung und Bewegung indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht aufgrund bisher unzureichender Behandlungsmethoden ein dringender Bedarf an wirksamen Therapien, die direkt auf die Behandlung der MASH abzielen und eine Verbesserung der Fibrose bewirken können, um schwerwiegende Folgen der Erkrankung bis hin zum Tod langfristig zu verhindern und zudem die Lebensqualität zu verbessern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personenzahl) ^a
1	Personen in der InGef-Datenbank unter Berücksichtigung der Jahre 2021 bis 2023	–	3 626 284
2	davon Patientinnen und Patienten mit MASH	–	4390
3	davon ohne eine andere Lebererkrankung in den Jahren 2021 bis 2023	–	2761
4	Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren	–	2746
5	davon ohne ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen	–	2059
6	von Schritt 5 mit Fibrosestadium F2 oder F3	34,95–56,87	720–1171
7	Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2023	–	16 803–27 338
8	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,7 ^b	14 737–23 976

a. Abweichungen der Patientenzahlen sind rundungsbedingt.
b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU, gerundete Angabe

ESLD: End Stage Liver Disease; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Personen in der InGef-Datenbank unter Berücksichtigung der Jahre 2021 bis 2023

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MASH in Deutschland legt der pU eine Auswertung zugrunde, die auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) beruht. Diese greift laut pU auf Daten von etwa 4 Millionen Versicherten aus etwa 50 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland zurück und entspricht in den Merkmalen Alter, Geschlecht und räumliche Abdeckung der Struktur der Bevölkerung in Deutschland [2].

In einem retrospektiven Studiendesign wurde aus dieser Datenbank eine Stichprobe von insgesamt 3 626 284 Personen identifiziert, die zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2023 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Personen, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2023 verstorben sind). Dies bildet die Basispopulation für die nachfolgenden Herleitungsschritte.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit MASH

Aus der in Schritt 1 ermittelten Basispopulation wurden jene Personen identifiziert, wenn mindestens eines der beiden folgenden Aufgreifkriterien erfüllt war: mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose und / oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen¹ K75.8 (Sonstige

¹2 Diagnosen in mindestens 2 verschiedenen Quartalen oder von mindestens 2 verschiedenen Ärztinnen bzw. Ärzten im selben Quartal

näher bezeichnete entzündliche Leberkrankheiten inkl. Nicht alkoholische Steatohepatitis [NASH]) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) im Zeitraum vom 01.01.2023 bis 31.12.2023.

Unter Berücksichtigung der Personen, die diese Aufgreifkriterien erfüllen, gibt der pU für das Jahr 2023 eine Anzahl von 4390 Personen in der Stichprobe mit MASH an.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten ohne eine andere Lebererkrankung in den Jahren 2021 bis 2023

Im nächsten Schritt gibt der pU an, diejenigen Patientinnen und Patienten mit MASH aus der Stichprobe zu identifizieren, die im Zeitraum vom 01.01.2021 bis 31.12.2023 keine Diagnose für eine andere Lebererkrankung, wie virale Hepatitis, toxische Lebererkrankung, Morbus Wilson, Morbus Gaucher, Lysosomaler saurer Lipasemangel, Alkoholabhängigkeit, alkoholische Lebererkrankung, Störungen durch Drogenkonsum, primär biliäre / sklerosierende Cholangitis, Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, humanes Immundefizienz-Virus oder Exposition gegenüber Schwermetallen im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung) oder ambulanten Bereich hatten. Hierzu verweist er auf eine Codeliste (siehe Anhang, Tabelle 4) im Rahmen seiner mitgelieferten Tabellenkalkulation. Dieses Kriterium trifft nach Angabe des pU auf insgesamt 2761 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe zu [2].

Schritt 4: Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren

Des Weiteren beschränkt der pU gemäß dem Anwendungsgebiet [1] die Population auf erwachsene Patientinnen und Patienten und schließt für Schritt 4 nur Personen ein, die bei der ersten MASH-Diagnose im Diagnosezeitraum 18 Jahre oder älter waren (n = 2746) [2].

Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen

Gemäß Anwendungsgebiet [1] ist Resmetirom nur bei Erwachsenen mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht, indiziert. Dazu schließt der pU in diesem Schritt alle Patientinnen und Patienten aus, bei denen zwischen dem 01.01.2021 und der ersten beobachtbaren MASH-Diagnose im Diagnosezeitraum keine End-Stage-Liver-Disease(ESLD)-bezogenen Diagnosen oder Operationen vorlagen. Eine ESLD umfasst nach Angabe des pU alle Diagnosecodes, die im Zusammenhang mit einer kompensierten oder dekompensierten Zirrhose (Fibrosestadium F4), einem hepatzellulären Karzinom oder einer Lebertransplantation stehen (Codeliste siehe Anhang Tabelle 5). Der pU ermittelt so nach eigener Angabe eine Anzahl von 2059 Patientinnen und Patienten ohne ESLD-bezogene Diagnosen oder Operationen (Fibrosestadien F0 bis F3) in der Stichprobe.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit Fibroestadium F2 oder F3

Für die Eingrenzung auf die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Fibroestadium F2 oder F3 greift der pU nun auf 2 Publikationen [3,4] zurück und begründet dies mit einer Untererfassung einer Leberfibrose in Abrechnungsdaten. Für die untere Grenze zieht er eine Publikation von Estes et al. [3] aus dem Jahr 2018 heran. Die Autorinnen und Autoren modellierten mittels eines Markov-Modells, basierend auf einem Literaturreview und Experteninterviews, für den Zeitraum von 2016 bis 2030 u. a. die (voraussichtliche) Prävalenz sowie die Krankheitslast der NASH in 8 Ländern, einschließlich Deutschland. Demnach lag im Jahr 2016 der Anteil der NASH-Patientinnen und -Patienten mit Fibroestadium F2 in Deutschland bei 22,01 % (680 000 von 3 090 000 NASH-Patientinnen und -Patienten mit den Fibroestadien F0 bis F3) und für das Fibroestadium F3 bei 12,94 % (400 000 von 3 090 000 NASH-Patientinnen und Patienten mit den Fibroestadien F0 bis F3) [3]. In Summe gibt der pU für die Untergrenze einen Anteilswert von 34,95 % an.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Schattenberg et al. [4] aus dem Jahr 2021 heran. Hierbei handelt es sich um eine Schätzung der Krankheitslast und der wirtschaftlichen Auswirkungen der NASH in 5 europäischen Ländern im Jahr 2018, darunter auch Deutschland. Auf Grundlage einer Kombination aus einem Literaturreview, Datenbanken und Konsultationen mit verschiedenen Expertengruppen weisen die Autorinnen und Autoren jeweils eine absolute Anzahl für die Fibrograde F0 – F3 aus. Der pU ermittelt auf Basis dieser Angaben einen Anteil von erwachsenen NASH-Patientinnen und -Patienten mit Fibroestadium F2 von 18,47 % (96 470 von 522 247 Patientinnen und Patienten) bzw. mit Fibroestadium F3 von 38,39 % (200 507 von 522 247 Patientinnen und Patienten) an der Gesamtheit der erwachsenen NASH-Patientinnen und Patienten mit Fibroestadium F0 bis F3. In Summe gibt der pU für die Obergrenze einen Anteilswert von 56,87 % an.

Der pU überträgt die Spanne von 34,95 % bis 56,87 % auf die Patientinnen und Patienten des vorherigen Schrittes, wodurch sich eine Anzahl von 720 bis 1171 Patientinnen und Patienten mit MASH und Fibroestadium F2 oder F3 in der Stichprobe im Jahr 2023 ergibt.

Schritt 7: Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2023

Der pU rechnet das Verhältnis der Patientinnen und Patienten mit MASH und Fibroestadium 2 und 3 in der Datenbank auf den Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts für Deutschland zum 31.12.2023 (n = 84 669 326 Personen) [5] hoch und gibt eine Anzahl von 16 803 bis 27 338 Personen mit MASH und Fibroestadium F2 oder F3 in Deutschland im Jahr 2023 an.

Schritt 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,7 % [5,6] (eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU) ermittelt der pU eine Anzahl von 14 737 bis 23 976 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch trotz Unsicherheiten tendenziell unterschätzt.

Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit MASH

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU von einer Untererfassung der diagnostizierten Fälle u. a. aufgrund derzeit fehlender Therapiemöglichkeiten ausgeht. Dies ist nachvollziehbar.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten ohne eine andere Lebererkrankung in den Jahren 2021 bis 2023

Die vom pU herangezogenen ICD-10-GM-Codes zur Identifikation der MASH-Patientinnen und -Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine andere Lebererkrankung hatten (siehe Codeliste im Anhang, Tabelle 4), sind nur teilweise nachvollziehbar. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass nicht bei jeder kodierten Erkrankung, die der pU aufgreift, unbedingt eine andere bestehende Lebererkrankung vorliegt. So ist beispielsweise bei den ICD-10-GM-Codes B26.8 (Mumps mit sonstigen Komplikationen) oder B00.8 (Sonstige Infektionsformen durch Herpesviren) unklar, ob in jedem Fall eine andere Erkrankung der Leber besteht. Die Angabe des pU in Schritt 3 ist daher tendenziell unterschätzt.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen

Der pU operationalisiert eine ESLD-bezogene Diagnose anhand von ICD-10-GM und Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes, die seiner Angabe nach mit einer ESLD in Verbindung gebracht werden können (siehe Codeliste im Anhang, Tabelle 5). Er schließt dabei aber auch teilweise Patientinnen und Patienten aus, die einen entsprechenden Code ohne eine zwangsläufig ursächliche ESLD aufweisen. Beispielsweise weisen wahrscheinlich nicht alle Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten MASH und einem ICD-10-GM-Code J90 (Pleuraerguss, andernorts nicht klassifiziert) oder I86.4 (Magenvarizen) in den Jahren 2021 bis 2023 eine daraus resultierende ESLD auf. Die Angabe des pU ist aus diesem Grund auch in diesem Schritt tendenziell unterschätzt.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit Fibroestadium F2 oder F3

Zu der vom pU angegebenen Anteilsspanne auf Basis der 2 Publikationen [3,4] ist folgendes anzumerken: in der Ermittlung zum Anteilswert der Untergrenze auf Basis der Publikation von Estes et al. [3] sind auch teilweise Patientinnen und Patienten in die Berechnung des Fibroestadiums eingeflossen, bei denen keine NASH vorlag. Die Übertragbarkeit auf die Patientinnen und Patienten des vorherigen Schrittes ist somit nur eingeschränkt gewährleistet. Darüber hinaus weisen sowohl Estes et al. [3] als auch Schattenberg et al. [4] auf ein unterschiedliches Vorgehen und Herausforderungen bei der Diagnosestellung einer NASH hin, die ebenfalls zur Unsicherheit in diesem Schritt beiträgt.

Zu Schritt 7: Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2023

Der pU gibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung hochgerechnet für das Jahr 2023 an, nimmt dabei jedoch keine Extrapolation für das Jahr 2025 vor. Im Hinblick auf mit der Zeit steigende Prävalenzen [3,4], von denen der pU selbst an anderer Stelle in Modul 3 A ausgeht, wäre eine Extrapolation auf das aktuelle Betrachtungsjahr angemessener.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der MASH in den nächsten Jahren zunimmt. Dies begründet er u. a. mit einem Anstieg von Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht sowie einer alternden Bevölkerung in Deutschland.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Resmetirom	Erwachsene mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibroestadien F2 bis F3) besteht	14 737–23 976	Die Angaben des pU sind tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sind eine mögliche Untererfassung der diagnostizierten Fälle und der Ausschluss zu vieler Patientinnen und Patienten aus der Zielpopulation in den Schritten 3 und 5.

a. Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MASH: metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Resmetirom die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen.

Der pU gibt an, dass für die optimierte Standardtherapie die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur optimierten Standardtherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Resmetirom entsprechen der Fachinformation [1]. Der pU geht für Resmetirom von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

Der pU berechnet den Verbrauch mithilfe der laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts [1]. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 100 kg ist eine tägliche Dosis von 80 mg und für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 100 kg eine tägliche Dosis von 100 mg vorgesehen.

Zusätzlich entnimmt der pU der Fachinformation [1] den Hinweis, dass die Dosierung reduziert werden muss, wenn Patientinnen und Patienten gleichzeitig mit einem moderaten Cytochrom P450 2C8-Inhibitor (z. B. Clopidogrel, Deferasirox, Teriflunomid) behandelt werden. Dies stellt jedoch nicht den Regelfall dar und wird deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Resmetirom geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2025, der erstmaligen Listung, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Resmetirom – unabhängig von der Dosierung (80 mg oder 100 mg) – Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 32 205,38 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Für die optimierte Standardtherapie gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Resmetirom ^b	Erwachsene mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht	32 205,38	0	0	32 205,38	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Optimierte Standardtherapie	Erwachsene mit nicht zirrhotischer MASH, bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht	patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU b. unabhängig von der Dosierung (80 mg oder 100 mg)						
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MASH: metabolische Dysfunktion-assozierte Steatohepatitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Resmetirom. Zudem verweist er auf Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1]. Er geht davon aus, dass die Versorgung der Patientinnen und Patienten vor allem im ambulanten Sektor stattfindet.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu insgesamt 6 Studien. Er gibt über 5 von 6 Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 1,29 % an. Dieser Anteilswert bezieht sich auf die Angaben des pU zur „Gesamtpopulation“.

Für die Studie MAESTRO-NASH (MGL-3196-11) findet sich eine Diskrepanz zwischen den Angaben des pU in Modul 3 A bzw. den Angaben in den vom pU zur Verfügung gestellten SAS-Auszügen (Datenschnitt 31.07.2022) und den Angaben im Studienregister (Stand 11.10.2023) im Hinblick auf die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten [7].

Neben 4 relevanten Studien schließt der pU auch 1 nicht relevante Studie in seine Berechnung zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V ein: Die Studie MAESTRO-NASH-OUTCOMES (MGL-3196-19) wurde nicht im Rahmen des Zulassungsdossiers zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt.

Die Studie MAESTRO-NAFLD-1-OLE (MGL-3196-18) ist eine laufende Studie, zu welcher das Last-patient-in- bzw. Last-patient-first-visit-Datum laut pU erst voraussichtlich am 30.09.2025 (d. h. nach Einreichung des Dossiers) eintritt [8]. Sie wurde daher nicht vom pU für die Herleitung des Anteils der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V herangezogen. Dies ist nachvollziehbar.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document wurden 9 weitere Studien mit Studienregistereintrag (alle durchgeführt in den USA) identifiziert, welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden (VIA-3196-01, VIA-3196-02, MGL-3196-03, MGL-3196-04, MGL-3196-07, MGL-3196-08, MGL-3196-09, MGL-3196-10 und MGL-3196-12 [9-17]).

Unter Berücksichtigung der zusätzlich identifizierten Studien sowie der Angaben des pU zu den relevanten Studien liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin unter 5 %. Allerdings steht diese Einschätzung aufgrund der oben beschriebenen Diskrepanz unter Vorbehalt.

II 4 Literatur

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

1. Madrigal. Rezdiffra 60/80/100 mg Filmtabletten [online]. 08.2025 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Cencora. Final Report: Prevalence and Incidence of Patients with NASH and the Target Population of Resmetirom in Germany - Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Resmetirom. 2025.
3. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; 69(4): 896-904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
4. Schattenberg JM, Lazarus JV, Newsome PN et al. Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis in five European countries in 2018: A cost-of-illness analysis. *Liver Int* 2021; 41(6): 1227-1242. <https://doi.org/10.1111/liv.14825>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 30.10.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit.html#651186>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresschnittschnitt 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13) [online]. 2024 [Zugriff: 11.08.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
7. 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) [online]. 2025 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03900429>.
8. ClinicalTrials.gov. NCT04951219 - 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) [online]. 2025 [Zugriff: 11.08.2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04951219?term=RESMETIROM&rank=1>.

9. Madrigal Pharmaceuticals. Ascending Single-Dose Study to Evaluate VIA-3196 in Healthy Subjects [online]. 2023 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01367873>.

10. Madrigal Pharmaceuticals. Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate VIA-3196 in Healthy Subjects [online]. 2012 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01519531>.

11. Madrigal Pharmaceuticals. Drug Interaction Study of MGL-3196 With Rosuvastatin and Simvastatin [online]. 2022 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02542969>.

12. Madrigal Pharmaceuticals. Drug Interaction Study of MGL-3196 With Atorvastatin [online]. 2016 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02749578>.

13. Madrigal Pharmaceuticals. Radiolabeled Study to Determine the Mass Balance of [14C] MGL-3196 [online]. 2017 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03220165>.

14. Madrigal Pharmaceuticals. Bioavailability Study of MGL-3196 Tablets Compared to Capsules [online]. 2019 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03413124>.

15. Madrigal Pharmaceuticals. Drug Interaction Study of MGL-3196 With Pioglitazone [online]. 2020 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04671056>.

16. Madrigal Pharmaceuticals. 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 [online]. 2023 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643795>.

17. Madrigal Pharmaceuticals. Drug Interaction Study of MGL-3196 With Clopidogrel [online]. 2020 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04671069>.

II Anhang A ICD-10-GM-Codelisten zu Schritt 3 (andere Lebererkrankung) und Schritt 5 (ESLD-bezogene Diagnosen oder Operationen)

Die nachfolgenden Tabellen enthalten ausschließlich Angaben des pU.

Tabelle 4: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 3 zur Identifikation anderer Lebererkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
E244	Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome
F10	Mental and behavioral disorders due to alcohol
F100	Mental and behavioral disorders due to alcohol acute intoxication
F101	Mental and behavioral disorders due to alcohol, alcohol abuse
F102	Mental and behavioral disorders due to alcohol, alcohol dependence
F103	Mental and behavioral disorders due to alcohol, alcohol withdrawal syndrome
F104	Mental and behavioral disorders due to alcohol, alcohol withdrawal syndrome with delirium
F105	Mental and behavioral disorders due to alcohol, psychosis
F106	Mental and behavioral disorders due to alcohol, amnestic syndrome
F107	Mental and behavioral disorders due to alcohol, delayed psychosis
F108	Mental and behavioral disorders due to alcohol, other
F109	Mental and behavioral disorders due to alcohol, unspecified
G312	Degeneration of nervous system due to alcohol
G621	Alcoholic polyneuropathy
G721	Alcoholic myopathy
I426	Alcoholic cardiomyopathy
K292	Alcoholic gastritis
K70	Alcoholic liver disease
K700	Alcoholic fatty liver
K701	Alcoholic hepatitis
K702	Alcoholic fibrosis and sclerosis of liver
K703	Alcoholic cirrhosis of liver
K704	Alcoholic hepatic failure
K7040	Alcoholic hepatic failure, acute and subacute alcoholic liver failure
K7041	Alcoholic hepatic failure, chronic alcoholic liver failure
K7042	Alcoholic hepatic failure, acute-on-chronic alcoholic liver failure
K7048	Alcoholic hepatic failure, other and unspecified alcoholic liver failure
K709	Alcoholic liver disease, unspecified
K852	Alcohol induced acute pancreatitis
K860	Alcohol-induced chronic pancreatitis
O354	Maternal care for (suspected) damage to fetus from alcohol
G405	Special epileptic syndromes, incl. epileptic seizures associated with alcohol

Tabelle 4: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 3 zur Identifikation anderer Lebererkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
K73	Chronic hepatitis, not elsewhere classified
K730	Chronic persistent hepatitis, not elsewhere classified
K731	Chronic lobular hepatitis, not elsewhere classified
K732	Chronic active hepatitis, not elsewhere classified
K738	Other chronic hepatitis, not elsewhere classified
K739	Chronic hepatitis, unspecified
K754	Autoimmune hepatitis
T510	Toxic effects of alcohol: ethanol
T519	Toxic effects of alcohol: alcohol, unspecified
Z502	Rehabilitation for alcoholism
Z71	Persons seeking health care for other advice or medical consultation, not elsewhere classified [Advice and supervision for: alcohol abuse]
Z720	Consumption of alcohol, tobacco, medicines or drugs
F11	Mental and behavioral disorders due to opioids
F110	Mental and behavioral disorders due to opioids, acute intoxication
F111	Mental and behavioral disorders due to opioids, abuse
F112	Mental and behavioral disorders due to opioids, dependence
F113	Mental and behavioral disorders due to opioids, withdrawal syndrome
F114	Mental and behavioral disorders due to opioids, withdrawal syndrome with delirium
F115	Mental and behavioral disorders due to opioids, psychosis
F116	Mental and behavioral disorders due to opioids, amnestic syndrome
F117	Mental and behavioral disorders due to opioids, delayed psychosis
F118	Mental and behavioral disorders due to opioids, other
F119	Mental and behavioral disorders due to opioids, unspecified
F12	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids
F120	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, acute intoxication
F121	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, abuse
F122	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, dependence
F123	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, withdrawal syndrome
F124	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, withdrawal syndrome with delirium
F125	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, psychosis
F126	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, amnestic syndrome
F127	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, delayed psychosis
F128	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, other
F129	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, unspecified
F13	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics
F130	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics acute intoxication

Tabelle 4: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 3 zur Identifikation anderer Lebererkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
F131	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, abuse
F132	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, dependence
F133	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, withdrawal syndrome
F134	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, withdrawal syndrome with delirium
F135	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, psychosis
F136	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, amnestic syndrome
F137	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, delayed psychosis
F138	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, other
F139	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics
F14	Mental and behavioral disorders caused by cocaine
F140	Mental and behavioral disorders caused by cocaine acute intoxication
F141	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, abuse
F142	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, dependence
F143	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, withdrawal syndrome
F144	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, withdrawal syndrome with delirium
F145	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, psychosis
F146	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, amnestic syndrome
F147	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, delayed psychosis
F148	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, other
F149	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, unspecified
F16	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens
F160	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens acute intoxication
F161	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, abuse
F162	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, dependence
F163	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, withdrawal syndrome
F164	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, withdrawal syndrome with delirium
F165	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, psychosis
F166	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, amnestic syndrome
F167	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, delayed psychosis
F168	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, other
F169	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, unspecified
F18	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents
F180	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents acute intoxication
F181	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, abuse
F182	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, dependence
F183	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, withdrawal syndrome

Tabelle 4: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 3 zur Identifikation anderer Lebererkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
F184	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, withdrawal syndrome with delirium
F185	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, psychosis
F186	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, amnestic syndrome
F187	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, delayed psychosis
F188	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, other
F189	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, unspecified
F19	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances
F190	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances acute intoxication, acute intoxication
F191	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances acute intoxication, abuse
F192	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, dependence
F193	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, withdrawal syndrome
F194	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, withdrawal syndrome with delirium
F195	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, psychosis
F196	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, amnestic syndrome
F197	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, delayed psychosis
F198	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, other
F199	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, unspecified
T56	Toxic effect of metals
T560	Lead and its compounds
T561	Mercury and its compounds
T562	Chromium and its compounds
T563	Cadmium and its compounds
T564	Copper and its compounds
T565	Zinc and its compounds
T566	Tin and its compounds
T567	Beryllium and its compounds
T568	Other metals, Thallium
T569	Metal, unspecified

Tabelle 4: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 3 zur Identifikation anderer Lebererkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
E752	Other sphingolipidoses incl. Gaucher disease
E831	Disorders of iron metabolism, Hemochromatosis
B20	Human immunodeficiency virus [HIV] disease
B21	Malignant neoplasms due to HIV disease
B22	Other specified diseases due to HIV disease
B23	Other diseases due to HIV disease
B230	Acute HIV syndrome
B238	Other specified diseases due to HIV disease
B24	Unspecified HIV disease
F024	Dementia in HIV disease [Human Immunodeficiency Viral Disease]
O987	HIV [Human Immunodeficiency Viral Disease] disease complicating pregnancy, childbirth and the postpartum period
R75	Laboratory evidence of human immunodeficiency virus [HIV]
U60	Clinical categories of HIV disease
U601	Clinical categories of HIV disease: Category A
U602	Clinical categories of HIV disease: Category B
U603	Clinical categories of HIV disease: Category C
U609	Clinical category of HIV disease unspecified
U61	Amount of T-cells in HIV disease
U611	Amount of T-cells in HIV disease: Category 1
U612	Amount of T-cells in HIV disease: Category 2
U613	Amount of T-cells in HIV disease: Category 3
U619	Number of (CD4+) T helper cells unspecified
U85	"Human immunodeficiency virus with resistance to antivirals or proteinase inhibitors"
Z21	Asymptomatic human immunodeficiency virus [HIV] infection status
E755	Other lipid storage disorders
E756	Lipid storage disorder, unspecified
K743	Primary biliary cirrhosis
K744	Secondary biliary cirrhosis
K745	Biliary cirrhosis, unspecified
K830	Cholangitis
K8300	Primary sclerosing cholangitis
K8301	Secondary sclerosing cholangitis
K8308	Other cholangitis
K8309	Cholangitis, unspecified
K71	Toxic liver disease

Tabelle 4: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 3 zur Identifikation anderer Lebererkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
K710	Toxic liver disease with cholestasis
K711	Toxic liver disease with hepatic necrosis
K712	Toxic liver disease with acute hepatitis
K713	Toxic liver disease with chronic persistent hepatitis
K714	Toxic liver disease with chronic lobular hepatitis
K715	Toxic liver disease with chronic active hepatitis
K716	Toxic liver disease with hepatitis, not elsewhere classified
K717	Toxic liver disease with fibrosis and cirrhosis of liver
K718	Toxic liver disease with other disorders of liver
K7180	Toxic veno-occlusive liver disease
K7188	Toxic liver disease with other affections of the liver
K719	Toxic liver disease, unspecified
B008	Other infections due to herpes virus, incl. herpesviral hepatitis
B15	Hepatitis A
B150	Hepatitis A with hepatic coma
B159	Hepatitis A without hepatic coma
B16	Acute hepatitis B
B160	Acute hepatitis B with delta-agent with hepatic coma
B161	Acute hepatitis B with delta-agent without hepatic coma
B162	Acute hepatitis B without delta-agent with hepatic coma
B169	Acute hepatitis B without delta-agent and without hepatic coma
B17	Other acute viral hepatitis
B170	Acute delta-(super) infection of hepatitis B carrier
B171	Acute hepatitis C
B172	Acute hepatitis E
B178	Other specified acute viral hepatitis
B179	Acute viral hepatitis, unspecified
B18	Chronic viral hepatitis
B180	Chronic viral hepatitis B with delta-agent
B181	Chronic viral hepatitis B without delta-agent
B1811	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase 1
B1812	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase 2
B1813	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase 3
B1814	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase 4
B1819	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase unspecified
B182	Chronic viral hepatitis C
B188	Other chronic viral hepatitis

Tabelle 4: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 3 zur Identifikation anderer Lebererkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
B189	Chronic viral hepatitis, unspecified
B19	Unspecified viral hepatitis
B190	Unspecified viral hepatitis with hepatic coma
B199	Unspecified viral hepatitis without hepatic coma
B251	Cytomegaloviral hepatitis
B268	Mumps with other complications
B942	Sequelae of viral hepatitis
K77	Liver disease due to other infectious or parasitic diseases, incl. hepatitis due to herpes virus, toxoplasma, cytomegaly virus
K770	Liver diseases in other classified infectious and parasitic diseases Hepatitis caused by: • Herpesviruses [herpes simplex] (B00.8†) • Toxoplasma (B58.1†) • Cytomegalovirus (B25.1†) Liver abscess due to amebae (A06.4†) Portal hypertension in schistosomiasis [bilharzia] (B65.- †) Schistosomiasis of liver and spleen (B65.-†) Syphilitic liver disease (A52.7†)
K771	Hepatic involvement in acute graft-versus-host disease
K7711	Stage 1 of acute liver graft-versus- host disease (T86.01†)
K7712	Stage 2 acute liver graft-versus-host disease (T86.02†)
K7713	Stage 3 acute liver graft-versus-host disease (T86.02†)
K7714	Stage 4 acute liver graft-versus-host disease (T86.02†)
K772	Involvement of liver in chronic graft-versus-host disease
K7721	Stage 1 chronic liver graft-versus-host disease (T86.)
K7722	Stage 2 chronic liver graft-versus-host disease (T86.06†)
K7723	Stage 3 chronic liver graft-versus-host disease (T86.07†)
K778	Liver• berylliosis (J63.2†) • sarcoidosis (D86.8†)
O984	Viral hepatitis complicating pregnancy, birth or puerperium
P353	Congenital viral hepatitis
Z225	Carrier of viral hepatitis
E830	Disorders of copper metabolism incl. Wilson's disease

a. Angaben des pU
b. wenn nicht anders benannt: ICD-10-GM-Code

ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation); pU: pharmazeutischer Unternehmer

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
E244	Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome
F10	Mental and behavioral disorders due to alcohol
F100	Mental and behavioral disorders due to alcohol acute intoxication
F101	Mental and behavioral disorders due to alcohol, alcohol abuse
F102	Mental and behavioral disorders due to alcohol, alcohol dependence
F103	Mental and behavioral disorders due to alcohol, alcohol withdrawal syndrome
F104	Mental and behavioral disorders due to alcohol, alcohol withdrawal syndrome with delirium
F105	Mental and behavioral disorders due to alcohol, psychosis
F106	Mental and behavioral disorders due to alcohol, amnestic syndrome
F107	Mental and behavioral disorders due to alcohol, delayed psychosis
F108	Mental and behavioral disorders due to alcohol, other
F109	Mental and behavioral disorders due to alcohol, unspecified
G312	Degeneration of nervous system due to alcohol
G405	Special epileptic syndromes, incl. epileptic seizures associated with alcohol
G621	Alcoholic polyneuropathy
G721	Alcoholic myopathy
I426	Alcoholic cardiomyopathy
K292	Alcoholic gastritis
K70	Alcoholic liver disease
K700	Alcoholic fatty liver
K701	Alcoholic hepatitis
K702	Alcoholic fibrosis and sclerosis of liver
K703	Alcoholic cirrhosis of liver
K704	Alcoholic hepatic failure
K7040	Alcoholic hepatic failure, acute and subacute alcoholic liver failure
K7041	Alcoholic hepatic failure, chronic alcoholic liver failure
K7042	Alcoholic hepatic failure, acute-on-chronic alcoholic liver failure
K7048	Alcoholic hepatic failure, other and unspecified alcoholic liver failure
K709	Alcoholic liver disease, unspecified
K852	Alcohol induced acute pancreatitis
K860	Alcohol-induced chronic pancreatitis
O354	Maternal care for (suspected) damage to fetus from alcohol
T510	Toxic effects of alcohol: ethanol
T519	Toxic effects of alcohol: alcohol, unspecified
Z502	Rehabilitation for alcoholism
Z71	Persons seeking health care for other advice or medical consultation, not elsewhere classified [Advice and supervision for: alcohol abuse]

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
Z720	Consumption of alcohol, tobacco, medicines or drugs
K73	Chronic hepatitis, not elsewhere classified
K730	Chronic persistent hepatitis, not elsewhere classified
K731	Chronic lobular hepatitis, not elsewhere classified
K732	Chronic active hepatitis, not elsewhere classified
K738	Other chronic hepatitis, not elsewhere classified
K739	Chronic hepatitis, unspecified
K754	Autoimmune hepatitis
I859	Esophageal varices without bleeding
I982	Esophageal and gastric varices in diseases classified elsewhere, without mention of bleeding
K743	Primary biliary cirrhosis
K744	Secondary biliary cirrhosis
K745	Biliary cirrhosis, unspecified
K746	Other and unspecified cirrhosis of the liver
K747	Clinical stages of liver cirrhosis
K7470!	Liver cirrhosis, stage Child-Pugh A
K7471!	Liver cirrhosis, stage Child-Pugh B
K7472!	Liver cirrhosis, stage Child-Pugh C
G934	Encephalopathy, unspecified
I850	Esophageal varices with bleeding
I864	Gastric varices
I983	Esophageal and gastric varices in diseases classified elsewhere, with indication of bleeding
J90	Pleural effusion, not classified elsewhere
J91	Pleural effusion in diseases classified elsewhere
J948	Other specified disease states of the pleura including hydrothorax
K228	Other specified diseases of the esophagus
K650	Acute peritonitis
K6500	Spontaneous bacterial peritonitis
K658	Other peritonitis
K659	Peritonitis, unspecified
K67	Disorders of peritoneum in infectious diseases classified elsewhere
K720	Acute and subacute liver failure
K721	Chronic liver failure
K7210	Acute-on-chronic liver failure, not elsewhere classified
K7218	Other and unspecified chronic liver failure, not elsewhere classified
K727	Hepatic encephalopathy and hepatic coma

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
K7271!	"Hepatic encephalopathy grade 1 Euphoria or anxiety; attention deficit; difficulty adding"
K7272!	"Hepatic encephalopathy grade 2 Lethargy, apathy; minimal disorientation to time and space; subtle personality changes; maladaptive behavior; difficulty subtracting"
K7273!	"Hepatic encephalopathy grade 3 Somnolence to stupor; reaction to verbal stimuli; confusion; disorientation to time and space"
K7274!	"Hepatic encephalopathy grade 4 Coma; no response to verbal stimuli or pain stimulation"
K7279!	Hepatic encephalopathy, degree unspecified
K729	Liver failure, unspecified
K761	Chronic congestion of liver
K762	Central hemorrhagic liver necrosis
K763	Liver infarct
K764	Peliosis hepatis, angiomas of the liver
K765	Venous occlusive hepatic disease [Stuart-Bras-Syndrome]
K766	Portal hypertonia
K767	Hepatorenal syndrome
K768	Other specified diseases of the liver including hepatic cyst, focal hyperplasia, hepatopatose
K769	Unspecified liver disease
K920	Hematemesis
K921	Melena
K922	Gastrointestinal hemorrhage, unspecified
R17	Jaundice, not specified
R17	Hyperbilirubinemia, with or without jaundice, not elsewhere classified
R170	Hyperbilirubinemia with indication of jaundice, not elsewhere classified
R179	"Hyperbilirubinemia without jaundice, not elsewhere classified Hyperbilirubinemia unspecified"
R18	Ascites
F11	Mental and behavioral disorders due to opioids
F110	Mental and behavioral disorders due to opioids, acute intoxication
F111	Mental and behavioral disorders due to opioids, abuse
F112	Mental and behavioral disorders due to opioids, dependence
F113	Mental and behavioral disorders due to opioids, withdrawal syndrome
F114	Mental and behavioral disorders due to opioids, withdrawal syndrome with delirium
F115	Mental and behavioral disorders due to opioids, psychosis
F116	Mental and behavioral disorders due to opioids, amnestic syndrome
F117	Mental and behavioral disorders due to opioids, delayed psychosis

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
F118	Mental and behavioral disorders due to opioids, other
F119	Mental and behavioral disorders due to opioids, unspecified
F12	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids
F120	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, acute intoxication
F121	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, abuse
F122	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, dependence
F123	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, withdrawal syndrome
F124	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, withdrawal syndrome with delirium
F125	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, psychosis
F126	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, amnestic syndrome
F127	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, delayed psychosis
F128	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, other
F129	Mental and behavioral disorders caused by cannabinoids, unspecified
F13	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics
F130	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics acute intoxication
F131	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, abuse
F132	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, dependence
F133	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, withdrawal syndrome
F134	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, withdrawal syndrome with delirium
F135	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, psychosis
F136	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, amnestic syndrome
F137	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, delayed psychosis
F138	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics, other
F139	Mental and behavioral disorders due to sedatives or hypnotics
F14	Mental and behavioral disorders caused by cocaine
F140	Mental and behavioral disorders caused by cocaine acute intoxication
F141	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, abuse
F142	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, dependence
F143	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, withdrawal syndrome
F144	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, withdrawal syndrome with delirium
F145	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, psychosis
F146	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, amnestic syndrome
F147	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, delayed psychosis
F148	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, other
F149	Mental and behavioral disorders caused by cocaine, unspecified
F16	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
F160	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens acute intoxication
F161	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, abuse
F162	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, dependence
F163	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, withdrawal syndrome
F164	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, withdrawal syndrome with delirium
F165	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, psychosis
F166	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, amnestic syndrome
F167	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, delayed psychosis
F168	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, other
F169	Mental and behavioral disorders due to hallucinogens, unspecified
F18	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents
F180	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents acute intoxication
F181	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, abuse
F182	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, dependence
F183	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, withdrawal syndrome
F184	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, withdrawal syndrome with delirium
F185	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, psychosis
F186	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, amnestic syndrome
F187	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, delayed psychosis
F188	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, other
F189	Mental and behavioral disorders caused by volatile solvents, unspecified
F19	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances
F190	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances acute intoxication, acute intoxication
F191	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances acute intoxication, abuse
F192	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, dependence
F193	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, withdrawal syndrome
F194	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, withdrawal syndrome with delirium
F195	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, psychosis
F196	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, amnestic syndrome
F197	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, delayed psychosis

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
F198	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, other
F199	Mental and behavioral disorders due to multiple substance use and use of other psychotropic substances, unspecified
T56	Toxic effect of metals
T560	Lead and its compounds
T561	Mercury and its compounds
T562	Chromium and its compounds
T563	Cadmium and its compounds
T564	Copper and its compounds
T565	Zinc and its compounds
T566	Tin and its compounds
T567	Beryllium and its compounds
T568	Other metals, Thallium
T569	Metal, unspecified
E752	Other sphingolipidoses incl. Gaucher disease
C22	Malignant neoplasm of the liver and intrahepatic bile ducts
C220	Liver cell carcinoma
C221	Intrahepatic bile duct carcinoma
C222	Hepatoblastoma
C223	Angiosarcoma of the liver incl. Kupffer-Zell-Sarcoma
C224	Other sarcoma of the liver
C227	Other specified carcinomas of the liver
C229	Malignant neoplasm of the liver, not specified
C240	Malignant neoplasm of extrahepatic bile duct
E831	Disorders of iron metabolism, Hemochromatosis
B20	Human immunodeficiency virus [HIV] disease
B21	Malignant neoplasms due to HIV disease
B22	Other specified diseases due to HIV disease
B23	Other diseases due to HIV disease
B230	Acute HIV syndrome
B238	Other specified diseases due to HIV disease
B24	Unspecified HIV disease
F024	Dementia in HIV disease [Human Immunodeficiency Viral Disease]
O987	HIV [Human Immunodeficiency Viral Disease] disease complicating pregnancy, childbirth and the postpartum period
R75	Laboratory evidence of human immunodeficiency virus [HIV]
U60	Clinical categories of HIV disease

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
U601	Clinical categories of HIV disease: Category A
U602	Clinical categories of HIV disease: Category B
U603	Clinical categories of HIV disease: Category C
U609	Clinical category of HIV disease unspecified
U61	Amount of T-cells in HIV disease
U611	Amount of T-cells in HIV disease: Category 1
U612	Amount of T-cells in HIV disease: Category 2
U613	Amount of T-cells in HIV disease: Category 3
U619	Number of (CD4+-) T helper cells unspecified
U85	"Human immunodeficiency virus with resistance to antiretrovirals or protease inhibitors"
Z21	Asymptomatic human immunodeficiency virus [HIV] infection status
OPS: 5-504	Liver transplant
OPS: 5-504.0	Liver transplant, complete (entire organ)
OPS: 5-504.1	Liver transplant, partial (split liver)
OPS: 5-504.2	Liver transplant, auxiliary (left lobe of the liver in addition to its own organ).
OPS: 5-504.3	Liver transplant, retransplantation, complete (entire organ) during the same inpatient stay
OPS: 5-504.4	Liver transplant, retransplantation, partial (split liver) during the same inpatient stay
OPS: 5-504.5	Liver transplant, retransplantation, auxiliary (left liver lobe in addition to existing organ) during the same inpatient stay
OPS: 5-504.x	Liver transplant, other
OPS: 5-504.y	Liver transplant, unspecified
T864	Dysfunction, failure or rejection of liver transplant
T8640	Dysfunction, failure or rejection of liver transplant, within first 28 days following transplantation
T8641	Dysfunction, failure or rejection of liver transplant, 29 days after transplantation or later
T8649	Dysfunction, failure or rejection of liver transplant, other and unspecified
Z944	Condition following liver transplant
E755	Other lipid storage disorders
E756	Lipid storage disorder, unspecified
K743	Primary biliary cirrhosis
K744	Secondary biliary cirrhosis
K745	Biliary cirrhosis, unspecified

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code^{a, b}	Description^a
K830	Cholangitis
K8300	Primary sclerosing cholangitis
K8301	Secondary sclerosing cholangitis
K8308	Other cholangitis
K8309	Cholangitis, unspecified
K71	Toxic liver disease
K710	Toxic liver disease with cholestasis
K711	Toxic liver disease with hepatic necrosis
K712	Toxic liver disease with acute hepatitis
K713	Toxic liver disease with chronic persistent hepatitis
K714	Toxic liver disease with chronic lobular hepatitis
K715	Toxic liver disease with chronic active hepatitis
K716	Toxic liver disease with hepatitis, not elsewhere classified
K717	Toxic liver disease with fibrosis and cirrhosis of liver
K718	Toxic liver disease with other disorders of liver
K7180	Toxic veno-occlusive liver disease
K7188	Toxic liver disease with other affections of the liver
K719	Toxic liver disease, unspecified
B008	Other infections due to herpes virus, incl. herpesviral hepatitis
B15	Hepatitis A
B150	Hepatitis A with hepatic coma
B159	Hepatitis A without hepatic coma
B16	Acute hepatitis B
B160	Acute hepatitis B with delta-agent with hepatic coma
B161	Acute hepatitis B with delta-agent without hepatic coma
B162	Acute hepatitis B without delta-agent with hepatic coma
B169	Acute hepatitis B without delta-agent and without hepatic coma
B17	Other acute viral hepatitis
B170	Acute delta-(super) infection of hepatitis B carrier
B171	Acute hepatitis C
B172	Acute hepatitis E
B178	Other specified acute viral hepatitis
B179	Acute viral hepatitis, unspecified
B18	Chronic viral hepatitis
B180	Chronic viral hepatitis B with delta-agent
B181	Chronic viral hepatitis B without delta-agent
B1811	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase 1

Tabelle 5: verwendete ICD-10-GM-Codes des pU für Schritt 5 zur Identifikation von ESLD-bezogenen Diagnosen oder Operationen (mehrseitige Tabelle)

Code ^{a, b}	Description ^a
B1812	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase 2
B1813	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase 3
B1814	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase 4
B1819	Chronic viral hepatitis B without delta virus, phase unspecified
B182	Chronic viral hepatitis C
B188	Other chronic viral hepatitis
B189	Chronic viral hepatitis, unspecified
B19	Unspecified viral hepatitis
B190	Unspecified viral hepatitis with hepatic coma
B199	Unspecified viral hepatitis without hepatic coma
B251	Cytomegaloviral hepatitis
B268	Mumps with other complications
B942	Sequelae of viral hepatitis
K77	Liver disease due to other infectious or parasitic diseases, incl. hepatitis due to herpes virus, toxoplasma, cytomegaly virus
K770	Liver diseases in other classified infectious and parasitic diseases Hepatitis caused by: • Herpesviruses [herpes simplex] (B00.8†) • Toxoplasma (B58.1†) • Cytomegalovirus (B25.1†) Liver abscess due to amebae (A06.4†) Portal hypertension in schistosomiasis [bilharzia] (B65.- †) Schistosomiasis of liver and spleen (B65.-†) Syphilitic liver disease (A52.7†)
K771	Hepatic involvement in acute graft-versus-host disease
K7711	Stage 1 of acute liver graft-versus- host disease (T86.01†)
K7712	Stage 2 acute liver graft-versus-host disease (T86.02†)
K7713	Stage 3 acute liver graft-versus-host disease (T86.02†)
K7714	Stage 4 acute liver graft-versus-host disease (T86.02†)
K772	Involvement of liver in chronic graft-versus-host disease
K7721	Stage 1 chronic liver graft-versus-host disease (T86.)
K7722	Stage 2 chronic liver graft-versus-host disease (T86.06†)
K7723	Stage 3 chronic liver graft-versus-host disease (T86.07†)
K778	Liver • berylliosis (J63.2†) • sarcoidosis (D86.8†)
O984	Viral hepatitis complicating pregnancy, birth or puerperium
P353	Congenital viral hepatitis
Z225	Carrier of viral hepatitis
E830	Disorders of copper metabolism incl. Wilson's disease
a. Angaben des pU	
b. wenn nicht anders benannt: ICD-10-GM-Code	
ESLD: End Stage Liver Disease; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation); OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer	