

Décision n° 2026.0022/DC/SEM du 5 février 2026 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité REZDIFFRA (resmetirom)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 5 février 2026.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité REZDIFFRA (resmetirom) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MADRIGAL PHARMACEUTICAL SAS pour la spécialité REZDIFFRA (resmetirom) reçue le 17 septembre 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 2 octobre 2025 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 2 octobre 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 octobre 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 6 octobre 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 28 janvier 2026 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **REZDIFFRA (resmetirom)**, dans l'indication « en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique avancée (fibrose de stade F3) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire MADRIGAL PHARMACEUTICAL SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que la stéatose associée à l'excès pondéral et aux troubles métaboliques (MAFLD) concerne actuellement près d'un tiers de la population mondiale. Environ 10 à 30 % de ces patients sont susceptibles de développer une stéatohépatite dysmétabolique (MASH) marquée par l'apparition d'une ballonnisation des hépatocytes et d'une inflammation hépatique induisant une fibrose susceptible d'évoluer jusqu'à la cirrhose (cotée histologiquement de F0 = absence de fibrose à F4 = cirrhose). La cirrhose et ses complications, dont le carcinome hépatocellulaire, sont la 3^{ème} cause de mortalité chez les patients atteints de MASH derrière la mortalité cardiovasculaire et celle liée aux cancers. Dans une cohorte française rétrospective sur données du PMSI-MCO chez 131 000 patients, la mortalité après 7 ans de suivi était de 8% dans le groupe MASLD/MASH au diagnostic, 18% dans le groupe cirrhose compensée et de 35% en cas de cirrhose décompensée (Boursier et al 2020).

- Il n'existe pas de traitement approprié puisque la prise en charge de première intention de la MASH passe par des traitements non médicamenteux (activité physique, perte de poids etc. recommandations EASL 2024). Une réduction pondérale de 7 à 10 % permet d'obtenir une résolution de la MASH dans 88 à 100% des cas et la régression de la fibrose dans 15 à 45% des cas (Vilar-Gomez et al, Gastroenterology 2015). Cette réduction pondérale apporte également un bénéfice sur les comorbidités associées à la MASH. En pratique, toutefois, une telle réduction pondérale n'est obtenue que chez 10 % des patients environ par mesures diététiques seules. Chez les patients ne parvenant pas à perdre de poids, aucun traitement médicamenteux n'est approuvé actuellement pour le traitement de la MASH.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au regard du fait qu'il s'agisse d'une maladie grave et invalidante sans traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité. En effet, le **REZDIFFRA (resmetirom)** a montré dans une étude de phase III, sur un nombre conséquent de patients représentatifs de la population concernée, un bénéfice histologique à 52 semaines selon des critères d'évaluation consensuels. Le bénéfice histologique obtenu est cependant modeste (différence d'environ 10% sur la régression de la MASH et de la fibrose par rapport au placebo). On manque de recul pour savoir si ce résultat se maintient à plus long terme et s'il se traduit par un bénéfice sur les événements cliniques. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté avec de premiers résultats sur des critères intermédiaires permettant de présumer d'une efficacité, ainsi que des données cliniques confirmatoires attendues en 2028 chez plus de 800 patients cirrhotiques pour MAESTRO-NASH OUTCOMES et en 2029 pour MAESTRO-NASH, les inclusions étant terminées. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**REZDIFFRA (resmetirom), comprimés : 60 mg
boîtes de 28 comprimés (CIP : 34009 303 259 8 8)**

**REZDIFFRA (resmetirom), comprimés : 80 mg
boîtes de 28 comprimés (CIP : 34009 303 259 9 5)**

**REZDIFFRA (resmetirom), comprimés : 100 mg
boîtes de 28 comprimés (CIP : 34009 303 260 0 8)**

du laboratoire MADRIGAL PHARMACEUTICAL SAS dont l'exploitant sera le laboratoire CLINIGEN HEALTHCARE France

dans l'indication « en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique avancée (fibrose de stade F3) »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 5 février 2026.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

resmétirom

REZDIFFRA 60 mg 80 mg et
100 mg,

comprimé

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 28 janvier 2026

- Stéatohépatite MASH
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante (périmètre restreint par rapport à celui de l'AMM) : « en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique avancée (fibrose de stade F3). »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante en cas de complications. La stéatose associée à l'excès pondéral et aux troubles métaboliques (MAFLD) concerne actuellement près d'un tiers de la population mondiale. Environ 10 à 30 % de ces patients sont susceptibles de développer une stéatohépatite dysmétabolique (MASH) marquée par l'apparition d'une balonisation des hépatocytes et d'une inflammation hépatique induisant une fibrose susceptible d'évoluer jusqu'à la cirrhose (cotée histologiquement de F0 = absence de fibrose à F4 = cirrhose). La cirrhose et ses complications, dont le carcinome hépatocellulaire, sont la 3^{ème} cause de mortalité chez les patients atteints de MASH derrière la mortalité cardiovasculaire et celle liée aux cancers. Dans une cohorte française rétrospective sur données du PMSI-MCO chez 131 000 patients, la mortalité après 7 ans de suivi était de 8% dans le groupe MASLD/MASH au diagnostic, 18% dans le groupe cirrhose compensée et de 35% en cas de cirrhose décompensée (Boursier et al 2020).

Les critères diagnostiques des patients F3 doivent se référer aux recommandations en vigueur.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

La prise en charge de 1^{ère} intention de la MASH passe par des mesures hygiéno-diététiques (recommandations EASL 2024) ; une réduction pondérale de 7 à 10 % permet d'obtenir une résolution de la MASH dans 88 à 100% des cas et la régression de la fibrose dans 15 à 45% des cas (Vilar-Gomez et al, Gastroenterology 2015). Cette réduction pondérale apporte également un bénéfice sur les comorbidités associées à la MASH. En pratique, toutefois, une telle réduction pondérale n'est obtenue que chez 10 % des patients environ par les

mesures diététiques seules. Chez les patients ne parvenant pas à perdre de poids, aucun traitement médicamenteux n'est approuvé actuellement en Europe pour le traitement de la MASH.

La mise en œuvre du traitement ne peut être différée dans la mesure où la maladie est grave, invalidante en cas de complications et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité. En effet, le resmétirom a montré dans une étude de phase III, sur un nombre conséquent de patients représentatifs de la population concernée, un bénéfice histologique à 52 semaines selon des critères d'évaluation consensuels. Le bénéfice histologique obtenu est cependant modeste (différence d'environ 10% sur la régression de la MASH et de la fibrose par rapport au placebo). On manque de recul pour savoir si ce résultat se maintient à plus long terme et s'il se traduit par un bénéfice sur les événements cliniques. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté avec de premiers résultats sur des critères intermédiaires permettant de présumer d'une efficacité, ainsi que des données cliniques confirmatoires attendues en 2028 chez plus de 800 patients cirrhotiques pour MAESTRO-NASH OUTCOMES et en 2029 pour MAESTRO-NASH, les inclusions étant terminées. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude MGL-3196-11 dite MAESTRO-NASH (NCT03900429)	11
3.2.2 étude de phase 2 MGL-3196-05 (NCT02912260)	16
3.3 Profil de tolérance	19
3.4 Modification du parcours de soins	20
3.5 Programme d'études	21
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	25
5.2 Absence de traitement approprié	25
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	25
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	25
5.5 Recommandations	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	REZDIFFRA est le premier médicament approuvé dans le traitement de la MASH en Europe. La décision de la Commission européenne date du mois d'août 2025 après opinion positive du CHMP / EMA en juin 2025. L'AMM européenne de REZDIFFRA est « conditionnelle ». Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM sollicitée concomitamment à la demande d'inscription : demande d'accès précoce dans un périmètre d'indication plus restreint que celui de l'AMM : « en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique avancée (fibrose de stade F3). »
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « REZDIFFRA est indiqué en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibrose de stades F2 à F3). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	resmétirom (code A05BA11) REZDIFFRA 60 mg, comprimés – Conditionnement en boîtes de 28 (CIP : 34009 303 259 8 8) REZDIFFRA 80 mg, comprimés – Conditionnement en boîtes de 28 (CIP : 34009 303 259 9 5) REZDIFFRA 100 mg, comprimés – Conditionnement en boîtes de 28 (CIP : 34009 303 260 0 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Madrigal Pharmaceuticals SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 18/08/2025 AMM conditionnelle avec engagement du laboratoire à fournir les données finales de l'étude de phase III dite MAESTRO-NASH et les résultats de l'étude de phase III dite MAESTRO-NASH-OUTCOMES.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I – Statut particulier • Médicament d'exception.
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie est basée sur le poids corporel du patient : 80 mg x1/j (< 100 kg) ou 100 mg x1/j (≥ 100 kg), par voie orale. Pour plus de précision, cf. RCP.
Classe pharmacothérapeutique & Mécanisme d'action	Agoniste partiel bêta-sélectif du récepteur de l'hormone thyroïdienne, ciblant le foie (THR-β).

Information au niveau international	Pour l'Europe : REZDIFFRA a fait l'objet d'une évaluation par l'IQWiG (Allemagne) qui a estimé selon sa recommandation de décembre 2025 que le laboratoire Madrigal n'avait pas fourni de données comparant REZDIFFRA (resmétirom) à un traitement standard optimisé pour traiter les comorbidités telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, l'obésité et les troubles du métabolisme lipidique et a conclu par l'absence de bénéfice supplémentaire (no added benefit)¹. Pour les Etats-Unis : REZDIFFRA a obtenu une AMM de la FDA (Accelerated Approval) le 14 mars 2024, dans une indication superposable à celle octroyée par l'EMA en Europe².
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 28 janvier 2026. • Date d'adoption : Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.. • Date d'audition du laboratoire OU d'examen des observations écrites du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : date. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) par la Fédération SOS hépatites & maladies du foie – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD - Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease), anciennement appelée stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), est définie comme une stéatose hépatique en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardio-métaboliques et en l'absence de consommation excessive d'alcool. Le spectre de la MASLD comprend la stéatose, la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH - Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis, anciennement NASH - Non-Alcoholic SteatoHepatitis), la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire associé à la MASH. Selon l'EPAR, la MASLD représente la cause de mortalité liée au foie dont la croissance est la plus rapide dans le monde et constituent une cause importante d'insuffisance hépatique terminale, de cancer primitif du foie et de transplantation hépatique, engendrant un fardeau médico-économique considérable. L'importance de la MASLD en tant que maladie chronique est encore sous-estimée.

La démarche diagnostique consiste généralement à exclure une consommation d'alcool significative et à réaliser des examens non invasifs à la recherche d'une fibrose. Pour différencier définitivement la MASLD de sa forme progressive, la MASH, une biopsie hépatique est nécessaire. L'évaluation histologique de l'échantillon se concentre sur les caractéristiques de la MASH, telles que la présence de stéatose, de ballonnisation hépatocytaire, d'inflammation lobulaire et de fibrose (non spécifique). Plusieurs systèmes d'évaluation (classification et stadification) des échantillons histologiques de MASH existent (dont le NASH-CRN, largement utilisé).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

¹ Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A25-117.

² FDA. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH Approval Package for: APPLICATION NUMBER: :217785Orig1s000. Rezdiffra tablets.

Il n'existe pas de symptomatologie spécifique de MASH. Généralement, les patients sont déjà traités pour leurs comorbidités (par exemple, un diabète de type 2) ou sont dépistés lors d'examens de routine en soins primaires, avec une élévation des enzymes hépatiques et/ou une échographie révélant une stéatose hépatique. La qualité de vie des patients atteints de MASH est très altérée, surtout aux stades avancés de fibrose.

La MASH est une maladie à progression lente. Mais en cas de fibrose avancée (stade F3 ou F4), l'atteinte hépatique progresse rapidement. Chez les patients atteints de MASH, le stade de fibrose est le principal facteur pronostique (Taylor et al Gastroenterology 2020, Sanyal NEJM 2021) : chez les patients au stade de fibrose F3/F4, le risque d'événements liés au foie (décompensation de cirrhose ou CHC) serait d'environ 20% dans un délai de 3 à 6 ans (avis d'experts). Dans une cohorte française rétrospective sur données du PMSI-MCO chez 131 000 patients, la mortalité après 7 ans de suivi était de 8% dans le groupe MASLD/MASH au diagnostic, 18% dans le groupe cirrhose compensée et de 35% en cas de cirrhose décompensée (Boursier et al 2020). La sévérité de la fibrose est également corrélée à la prévalence des comorbidités associées : maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale et cancers extra-hépatiques. Les maladies cardio-vasculaires représentent la 1^{ère} cause de décès des patients atteints de MASH. La présence d'une stéatohépatite non alcoolique (MASH) est donc associée à une réduction de l'espérance de vie due aux événements cardiovasculaires, au carcinome hépatocellulaire ou à des complications hépatiques. Aux stades précoces de la MASH (stade 1 de fibrose), la maladie n'est pas associée à un risque significatif de progression vers une insuffisance hépatique terminale, contrairement aux stades de fibrose plus avancés, associées à la survenue d'une cirrhose et d'une hypertension portale, et à la survenue d'événements de décompensation, tels que des hémorragies digestives hautes, une encéphalopathie hépatique ou une ascite.

Épidémiologie

L'indication évaluée, la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH), est considérée comme le phénotype nécro-inflammatoire progressif de la MASLD. On estime qu'environ 20 à 50 % des patients atteints de MASLD souffrent de MASH. Selon l'EPAR, au cours des 40 dernières années, la stéatohépatite non alcoolique (MASLD) est devenue la maladie hépatique chronique la plus fréquente ; elle est associée à des composantes du syndrome métabolique (dont diabète de type 2, hyperlipidémie, hypertension).

Les données de prévalence de la MASLD/MASH sont hétérogènes en fonction des définitions de la population :

- selon l'EPAR, la prévalence de la MASLD est estimée à 30 % au niveau mondial et comprise entre 25 et 27 % en Europe.
- selon une méta-analyse récente (Younossi et al 2023), la prévalence de la MASH sur la période 1990-2018 a été estimée à 5,3 % à l'échelle mondiale, 4% en Europe occidentale, augmentée chez les patients diabétiques, en surpoids ou obèses.
- globalement, l'ensemble des études et des projections indique une forte progression de l'incidence depuis 30 ans, qui devrait se poursuivre.
- en France, la prévalence de la MASLD/MASH a été estimée à 18% par tests non invasifs, dans une population de plus de 100 000 adultes, inclus entre 2012 et 2018 dans la cohorte CONSTANCES ; elle était augmentée chez l'homme (25% vs 11%), ainsi qu'avec l'âge ou la présence de facteurs de risque (diabète de type 2, obésité, élévation des transaminases). La prévalence de la MASH est estimée à 6% (2,6% pour la MASH avec fibrose de stade F3 ou plus).
- La MASLD représente la 2^{ème} cause de transplantation hépatique en France.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif du traitement est de stopper la progression de la fibrose vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, voire de la faire régresser.

Chez les adultes atteints de MASLD, les recommandations de plusieurs sociétés savantes européennes³ sont :

- une **modification optimisée du mode de vie**, incluant **perte de poids, changements alimentaires, exercice physique (150 minutes par semaine) et réduction de la consommation d'alcool** ;
- et la **prise en charge optimale des comorbidités**, notamment par le recours aux traitements à base d'analogues du GLP-1 (**sémaglutide** et tirzépate, par exemple) pour le traitement du diabète de type 2 ou l'obésité, le cas échéant, et la chirurgie bariatrique qui représente une option chez les personnes atteintes de MASLD et d'obésité.

En pratique, une réduction pondérale de 7 à 10 % n'est obtenue par mesures diététiques seules que chez 10 % des patients environ.

Chez les patients ne parvenant pas à perdre de poids, aucun traitement n'est approuvé actuellement pour le traitement de la MASH.

Parmi les agonistes du GLP-1, qui peuvent être prescrits en cas de MASH dans leurs indications usuelles que sont le traitement du diabète de type 2 et l'obésité, seul le **sémaglutide** dispose de données cliniques en faveur d'un bénéfice sur l'évolution de la MASH. Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose (SGLT2) n'ont pas non plus démontré de bénéfice sur l'évolution de la MASH mais peuvent être utilisés dans leurs indications usuelles : diabète de type 2, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale chronique.

La chirurgie bariatrique peut être considérée chez les patients ayant une indication reconnue (IMC > 40 ou IMC > 35-40 et comorbidité sévère dont la MASH (HAS 2024)), y compris en cas de cirrhose après discussion pluridisciplinaire. La transplantation hépatique est discutée en cas de cirrhose décompensée ou de carcinome hépatocellulaire.

Par ailleurs, un traitement approuvé dans l'obésité, le **sémaglutide**, a montré dans une étude randomisée de phase III chez des patients atteints de MASH une diminution versus placebo statistiquement significative de la stéatohépatite et de la fibrose (étude ESSENCE : Sanyal et al, NEJM 2025) ; il n'a pas d'AMM actuellement dans le traitement spécifique de la MASH en Europe et n'est donc pas pris en charge à ce titre dans cette indication.

Au stade de cirrhose liée à la MASH, aucun traitement pharmacologique ciblé de la MASH ne peut actuellement être recommandé. La prise en charge comprend l'adaptation des traitements médicamenteux métaboliques, des conseils nutritionnels, la surveillance de l'hypertension portale et du carcinome hépatocellulaire, et la transplantation hépatique en cas de cirrhose décompensée ou d'hépatocarcinome cellulaire.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Aucun médicament n'est indiqué spécifiquement en Europe dans le traitement de la MASH.

³ European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024;81(3):492-542.

Remarque : aux USA, la FDA a octroyé l'AMM à WEGOVY (sémaglutide, un agoniste des récepteurs du peptide-1 de type glucagon GLP-1), par voie injectable sous-cutanée et en association avec un régime hypocalorique et une activité physique accrue, pour le traitement de la stéatohépatite non cirrhotique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH), anciennement appelée stéatohépatite non alcoolique (NASH), avec fibrose hépatique modérée à avancée (correspondant aux stades F2 à F3) chez l'adulte (indication approuvée selon une procédure d'autorisation accélérée, sur la base de l'amélioration de la MASH et de la fibrose). En Europe, le sémaglutide (WEGOVY) a l'AMM actuellement uniquement dans les situations suivantes : chez l'adulte, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. Chez l'adolescent (≥ 12 ans), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des adolescents âgés de 12 ans et plus avec une obésité et un poids corporel supérieur à 60 kg. »

En France, selon un avis⁴ du groupe de travail GCC-CSO (page 11 IV-3 MASH : IV-3 MASH) : « ... Dans l'état actuel des connaissances (ERC disponibles), le GT propose de privilégier comme TMO chez les patients en situation d'obésité et atteints de MASH le sémaglutide 2,4 mg/sem qui a démontré une efficacité dans la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose et dans l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH (A : étude de phase 3) ... Cet avis pourra évoluer avec la parution des futures études cliniques. »

NB. Plusieurs analogues du GLP-1⁵ sont aussi indiqués **en cas de diabète de type 2**, mais il n'est pas établi qu'ils soient efficaces dans le traitement de la MASH aux doses utilisées dans le traitement du diabète de type 2.

➔ Traitements non-médicamenteux

Mesures hygiéno-diététiques :

- perte de poids,
- régime alimentaire
- et activité physique régulière.

Chirurgie bariatrique, en cas d'obésité associée à la MASH.

2.3 Couverture du besoin médical

Aucun médicament n'a l'AMM spécifiquement dans cette indication en Europe à ce jour. Néanmoins, les analogues du GLP-1 dont le sémaglutide et la chirurgie bariatrique représentent des options thérapeutiques en cas d'obésité associée.

⁴ Aron-Wisniewsky J, et al. Prise de position du GCC-CSO sur les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) chez l'adulte et leur accompagnement en pratique. Med Mal Metab 2025, 10.1016/j.mmm.2025.10.003

⁵ dulaglutide (TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, solution injectable ; liraglutide (VICTOZA 6 mg/mL, solution injectable - liraglutide/insuline dégludec XULTOPHY 100 unités/mL, solution injectable) ; exénatide (BYETTA 5 µg, 10 µg, solution injectable ; BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable) ; lixisénatide (LYXUMIA, 10 µg, 20 µg, solution injectable lixisénatide/insuline glargine - SULIQUA 100 unités/mL+ 33 microgrammes, 100 unités/mL+50 microgrammes, solution injectable) et sémaglutide (OZEMPIC 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, solution injectable).

Les mesures hygiéno-diététiques font partie de la prise en charge et doivent être mises en œuvre chez tous les patients relevant de l'indication du resmétirom (REZDIFFRA). En pratique, toutefois, la réduction pondérale n'est obtenue que chez environ 10 % des patients par mesures diététiques seules.

Chez les patients ne parvenant pas à perdre de poids, aucun traitement n'est approuvé actuellement pour le traitement de la MASH.

Au total, le besoin médical reste actuellement insuffisamment couvert, et non couvert en cas de non-obtention d'une réduction pondérale.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le programme de développement clinique du résmetirom comprend 18 études cliniques.

Figure 1 : études cliniques réalisées avec le résmetirom

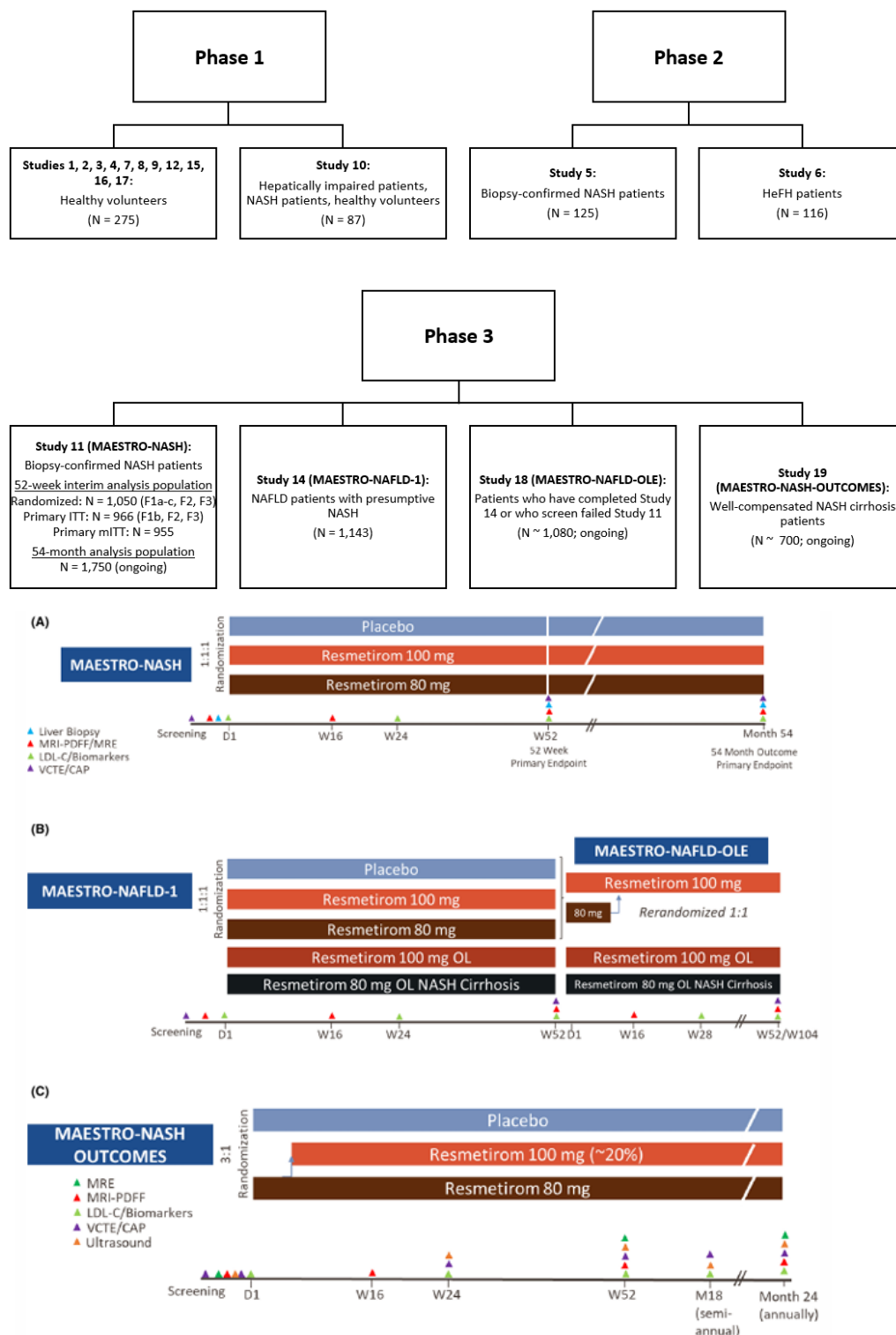


FIGURE 1 MAESTRO Study Design. Timeline for each of the four Phase 3 MAESTRO clinical trials with notation of endpoints and assessments. MAESTRO-NASH (A) is a pivotal study for subpart H approval at week 52 and continues for outcomes at month 54. The safety studies MAESTRO-NAFLD-1 and MAESTRO-NAFLD-OLE (B) are sequential as shown. MAESTRO-NASH-OUTCOMES (C) is an event-driven study in adults with well-compensated NASH cirrhosis. CAP, controlled attenuation parameter; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MRE, magnetic resonance elastography; MRI-PDFF, magnetic resonance imaging-proton density fat fraction; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; OL, open-label; OLE, open-label extension; VCTE, vibration-controlled transient elastography.

Deux études de phase 2 ont été réalisées, dont l'une chez des patients souffrant de NASH confirmée par biopsie (étude MGL-3196-05). Quatre essais de phase III sont en cours, dont l'étude MAESTRO-NASH chez des patients souffrant de NASH confirmée par biopsie.

Dans le traitement des patients adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibrose de stades F2 à F3), l'évaluation du bénéfice clinique de REZDIFFRA (resmétirom) repose essentiellement sur une étude clinique de phase 3 contrôlée versus placebo (MAESTRO-NASH / MGL-3196-11) : le protocole avait prévu une analyse intermédiaire à 52 semaines sur des critères de jugement intermédiaires puis une seconde analyse après 54 mois de suivi visant à confirmer le bénéfice clinique du resmétirom. Les données de l'étude de phase 2, MGL-3196-05, seront présentées brièvement en complément.

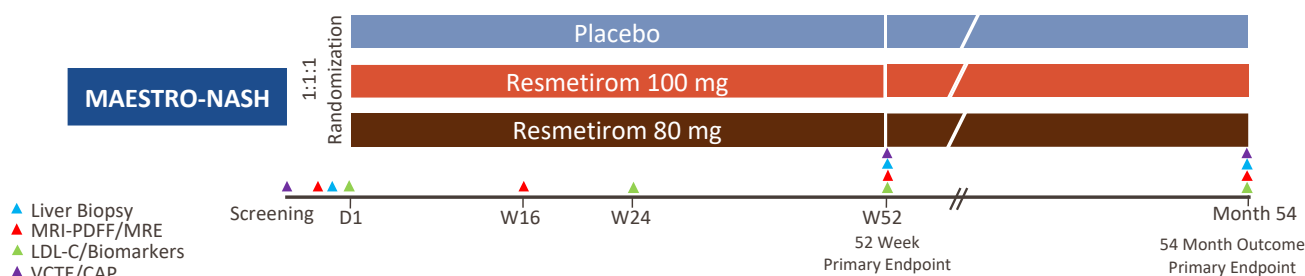
3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude MGL-3196-11 dite MAESTRO-NASH (NCT03900429)

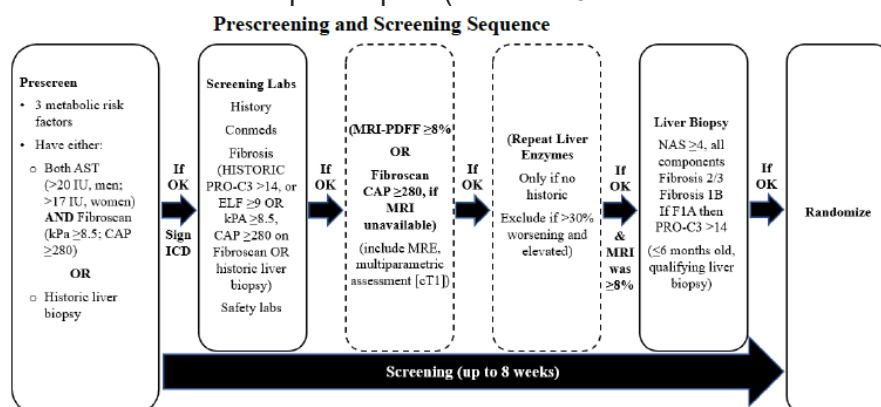
Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude publiée^{6,7} de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique (245 centres dans 15 pays, dont 19 en France ayant inclus 113 patients), dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du resmétirom par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de NASH avec fibrose hépatique confirmée par biopsie, pour réduire la progression vers la cirrhose et la décompensation hépatique des NASH avec fibrose. L'étude a débuté le 20/06/2019 (1^{er} patient inclus), l'analyse intermédiaire dont les résultats sont présentés par le laboratoire a eu lieu le 31/07/2022 (date d'extraction des données) ; l'analyse finale de l'étude est prévue en 01/2028.

Figure : Schéma de l'étude - MGL-3196-11



Population : Sujets ≥ 18 ans avec NASH confirmée par biopsie (dans les 6 mois avant la randomisation), score NAS ≥ 4 , et stade de fibrose F1B (+ cohorte exploratoire F1A/F1C ajoutée en juillet-2019), F2 ou F3 et 3 facteurs de risque métabolique (FibroScan vibration controlled transient elastography, VCTE ≥ 8.5 kPa et CAP ≥ 280) et autres conditions.



⁶ Harrison SA et al. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2023;00:1-13.

⁷ Harrison SA et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. NEJM 2024;390(6):497-509.

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été randomisés selon un schéma 1:1:1 pour recevoir le resmétirom (80 ou 100 mg) ou un placebo en comprimés, par voie orale une fois par jour le matin, pendant une durée maximale de 54 mois. La randomisation a été stratifiée sur l'existence d'un diabète de type 2 (présence/absence) et le stade de fibrose (F1, F2/F3). Le plan de l'étude exigeait des biopsies hépatiques admissibles pour tous les patients au moment du dépistage (biopsies de référence), à 52 semaines et à 54 mois après le début du traitement.

Critères de jugement principaux : définitions et méthodes d'analyse

1. Résolution de la NASH définie par 2 critères devant être remplis sur le score histologique d'activité de la NAFLD (NAS) qui a été développé comme un outil permettant de mesurer les changements de la maladie au cours des essais thérapeutiques (Kleiner 2005).

- a. Absence totale de ballonnement (score = 0), inflammation absente ou légère (score 0 à 1) et réduction ≥ 2 points du total (variant de 0 à 8, plus la valeur élevée plus la maladie est sévère)
- b. Aucune aggravation de la fibrose, définie comme toute progression ≥ 1 stade.

2. Amélioration histologique à S52 de la fibrose ≥ 1 point (système NASH Clinical Research Network) par rapport à la valeur initiale, sans aggravation du NAFLD (total des trois composantes du NAFLD : ballonnement, inflammation et stéatose).

Histological feature	Score	Category definition
Fibrosis	0	No fibrosis
	1A	Zone 3 mild perisinusoidal fibrosis
	1B	Zone 3 moderate perisinusoidal fibrosis
	1C	Periportal/portal fibrosis only
	2	Zone 3+periportal/portal fibrosis
	3	Bridging fibrosis
	4	Cirrhosis

The total score is 0 to 4.

3. Délai de survie sans événement clinique à 54 mois (M54) incluant décès toutes causes, transplantation hépatique, et autres événements hépatiques de décompensation (ascite, encéphalopathie, rupture de varices oesophagiennes), ou de progression histologique vers la cirrhose, et augmentation du score MELD de <12 à >15 .

Hypothèses : 780 sujets permettaient d'atteindre une puissance $> 90\%$ pour détecter une différence entre chaque dose de resmétirom et placebo sur la proportion de résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose de 7.2% (placebo) vs 19.8% (resmétirom), et une amélioration de la fibrose ≥ 1 point chez 14% des sujets placebo vs 26% des sujets resmétirom. Ces hypothèses (protocole de mars-2019) sont dites avoir été dictées par les résultats de l'essai de phase 2 (fin des inclusions de l'essai de phase 2 en juillet-2019, publication du Lancet en nov-2019). Aucune comparaison n'a été planifiée entre les 2 groupes de dose.

Deux analyses étaient prévues au protocole :

- la première dite principale devait être réalisée après que tous les sujets dont la date de randomisation était antérieure ou égale au 31 juillet 2021, aient soit passé la visite de la semaine 52, soit mis fin prématurément à l'étude, et devait avoir lieu sur au moins 900 malades F2+F3 dont 450 F3. Elle évaluait la réponse en termes de résolution de la NASH et d'amélioration de la fibrose (population ITT modifiée) avec biopsie hépatique à 52 semaines ;
- la seconde analyse doit être réalisée à la fin de l'étude (lorsque tous les patients auront subi leur biopsie prévue à M54 ou auront arrêté prématurément) et évaluera les effets sur les critères d'évaluation clinique ; elle est prévue après la survenue de 220 événements ou lorsque tous les

patients auront terminé les 54 mois. Une analyse intermédiaire du co-critère d'évaluation principal n°3 devait être effectuée lorsque 110 événements cliniques composites étaient observés. Elle a été secondairement supprimée.

- Méthodes d'analyse : attribution de la moyenne des scores des 2 lecteurs ; analyse selon un test du χ^2 stratifié de Mantel-Haenszel (sur diabète type 2 et stade fibrose). Les données manquantes devaient être imputées en « non-réponse ».

Critère de jugement secondaire clé (procédure hiérarchisée) : variation relative du LDL-cholestérol à la semaine 24. Analyse selon un modèle de covariance (moyenne des moindres carrés, ajustée sur valeur LDL-C à l'inclusion) après imputation simple (par valeurs adjacentes) en cas de données manquantes liées à la pandémie SARS-CoV-2 + imputation multiple.

RESULTATS

Les résultats de l'étude MAESTRO-NASH présentés portent sur l'analyse jusqu'à 52 semaines de traitement. Les résultats à 54 mois ne sont pas disponibles (étude toujours en cours).

Le protocole prévoyait une analyse principale d'efficacité sur tous les malades F2 ou F3 (par au moins l'un des lecteurs), en ajoutant éventuellement les malades F1B (si concordance des 2 lecteurs) - dits assimilés à F2. Une gestion appropriée du risque alpha a été mise en place avec différentes méthodes selon les critères (approche de Bonferroni, procédure de 'gatekeeping' ou de Hochberg).

Population de l'étude

Un total de 1 050 malades ont été randomisés, dont 84 au stade F1A/F1C (30 resmétirom 80mg, 26 resmétirom 100 mg et 28 placebo) uniquement utilisés pour des analyses d'efficacité exploratoires et de tolérance). Restent donc 966 malades au stade F2 (n=319) ou F3 (n=598) qui composent la population mITT-LB-W52, répartis dans les trois groupes comme suit : 322 resmétirom 80mg, 323 resmétirom 100mg et 321 placebo.

La population de l'étude est représentative des patients atteints de MASH : âge moyen 57 ans, 56 % de femmes, IMC médian de 35, 67% de patients avec un diabète de type 2, 78% ont une hypertension artérielle, 71% une dyslipidémie. Cinq pour cent (5%) sont au stade F1, 33% au stade F2 et 60% au stade F3. Les groupes sont équilibrés sur les principaux critères démographiques, anatomopathologiques, les comorbidités associées, la prise concomitante d'autres médicaments (**dont analogues GLP-1 dans 14% des cas**).

Les résultats sont basés sur une analyse de la population mITT d'efficacité primaire (n = 966). **Seuls 800 malades (80%) ont eu une biopsie à S52 (respectivement 266, 252 et 282).** Les 166 patients n'ayant pas de biopsie ad hoc à S52 ont été considérés comme non répondeurs.

A noter une très faible concordance de cotation du score de fibrose entre lecteurs : à l'inclusion, en cas de désaccord, le score le plus élevé était conservé. A la semaine 52, on observe 12,7% de discordances sur le groupe resmétirom 80 mg et 21,1% sur le groupe resmétirom 100 mg.

Résultats sur les deux premiers co-critères de jugement principaux évalués à 52 semaines

Les 2 doses (100 mg et 80 mg) de resmétirom ont montré une supériorité en comparaison au placebo sur la résolution de la NASH (diminution ≥ 2 points du score NAS sans aggravation de la fibrose) et sur l'amélioration histologique (≥ 1 point du stade de fibrose sans aggravation du score NAS) :

	Resmetirom 80 mg (n = 316)	Resmetirom 100 mg (n = 321)	Placebo (n = 318)
NASH resolution (ballooning 0, inflammation 0,1) with ≥ 2-point reduction in NAS and no worsening of fibrosis at Week 52			
Percentage of responders	25.9%	29.9%	9.7%
Difference in percentage of responders, resmetirom vs placebo (95% CI)	16.4% (11.0, 21.8)	20.7% (15.3, 26.2)	
p-value	<0.0001	<0.0001	
≥ 1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS at Week 52			
Percentage of responders	24.2%	25.9%	14.2%
Difference in percentage of responders, resmetirom vs placebo (95% CI)	10.2% (4.8, 15.7)	11.8% (6.4, 17.2)	
p-value	0.0002	<0.0001	

- résolution de la MAS : différence moyenne (estimation des moindres carrés) entre resmétirom 100 mg et placebo de 20,7 % (IC95% [15,3 ; 26,2 %] ; $p < 0,0001$), supérieure à celle escomptée de 12,6% (avec des pourcentages de réponse supérieurs à ceux escomptés pour les doses de 100 mg (29,9% vs 19,8% attendue) et de 80 mg (25,9% vs 19,8%)).

NB. Les estimations des différences entre groupes ont différé selon le lecteur ; celles obtenues par un modèle tenant compte d'une interaction lecteur-groupe de traitement conduit à des estimations de bénéfice de résolution de la NASH proches : 17,5% (IC95% [11,7 ; 23,3]) avec la dose 80 mg et 21,3% (IC95% [15,4 ; 27,2]) avec la dose de 100 mg.

- amélioration de la fibrose : la différence moyenne (estimation des moindres carrés) entre resmétirom 100 mg et placebo est de 11,8 % (IC95% [6,4 ; 17,2 %] ; $p < 0,0001$) (identique à celle escomptée de 12,0%) et de 10,2 % (IC95% [4,8 ; 15,7 %] ; $p = 0,0002$) entre resmétirom 80 mg et placebo (effet moindre que celui escompté pour ce dosage).

Les analyses exploratoires pré-spécifiées en sous-groupes sont cohérentes avec l'analyse principale sur ces 2 co-critères, notamment selon le stade de fibrose et le statut du diabète à l'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

CJS clé variation du taux de LDL-cholestérol à S24 : ce CJS clé a été atteint (modèle ANCOVA à imputation multiple dans la population mITT) : les patients du groupe resmétirom 100 mg ont eu une diminution de 16% du LDL-C contre une augmentation de 0,1 % chez ceux sous placebo, avec une différence moyenne des moindres carrés entre les deux groupes de -16,4% (IC95% [-20,1 ; -12,6]). Dans le groupe 80 mg, la réduction a été de 13,6% par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne entre les deux groupes de -13,7% (IC95% [-17,5 ; -10,0]), $p < 0,0001$ pour les deux tests.

	Resmetirom 80 mg (n = 321)	Resmetirom 100 mg (n = 323)	Placebo (n = 321)
LDL-C (mg/dL)			
n	285	280	294
Baseline mean (SD)	106.6 (37.8)	102.9 (37.6)	106.2(41.4)
LS Mean of Percent Change from Baseline (SE)	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)
LS Mean of Percent Change from Baseline Compared with Placebo (95% CI)	-13.7% (-17.5, -10.0)	-16.4% (-20.1, -12.6)	
p-value	<0.0001	<0.0001	

Autres résultats

Le dossier rapporte également de nombreux critères secondaires exploratoires, parmi lesquels une dizaine combinant différents items d'évaluation de la PBH, analysés selon les mêmes modalités. Les différences de réponses entre groupe expérimental et placebo restent significatives (p nominal compris entre 0,0001 et 0,0178) pour toutes les combinaisons.

La fiabilité des analyses histologiques a été évaluée par plusieurs méthodes : globalement, la concordance pour l'évaluation des composantes du score NAS et de la fibrose est satisfaisante, de même que la reproductibilité de la lecture intra-évaluateur et inter-évaluateur. Les données montrent une amélioration du taux de réponse dans les 2 groupes expérimentaux vs placebo pour l'analyse de la fraction graisseuse hépatique par IRM de densité de protons montre, l'élastométrie du foie par fibroscan et différents marqueurs de fibrose.

Résultats des analyses en sous-groupes selon le stade de la fibrose

- Résultats d’efficacité dans le sous-groupe F2-F3 correspondant à la population de l’AMM (906 patients, soit 93% de la population mITT semaine 52)

Cette analyse résulte des modifications apportées au protocole au regard des recommandations de l'EMA. Les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale sur les 2 co-critères principaux (population mITT S52 avec biopsie) et le critère secondaire clé (population mITT S52). Les valeurs de p sont nominales.

Critère d'évaluation de la semaine 52	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
Résolution de la NASH (%)	26	30	10
Différence en % par rapport au placebo (IC à 95 %)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	
Amélioration de la fibrose (%)	27	29	17
Différence en % par rapport au placebo (IC à 95 %)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
Valeur p	0,0017	< 0,0001	

- Efficacité dans le sous-groupe F3 correspondant à la population de la demande d’AP2 (590 patients, soit 61% de la population mITT semaine 52 avec biopsie)

Les données d'efficacité exploratoires sur les 2 co-critères histologiques dans cette sous population sont présentées à l'appui de la demande d'accès précoce post-AMM. Les pourcentages de réponse sur les 2 co-critères sont cohérents avec ceux issues de l'analyse en population globale (regroupant les stades F1B, F2 et F3).

Statistic/Category	MGL-3196 80 mg (N=195)	MGL-3196 100 mg (N=207)	Placebo (N=188)
NASH Resolution Responders at Week 52, n (%) [1]			
1 - (1,1)	38 (19.5)	36 (17.4)	7 (3.7)
0.5 - (1,0) or (0,1)	16 (8.2)	40 (19.3)	14 (7.4)
0 - (0,0)	141 (72.3)	131 (63.3)	167 (88.8)
Average Percentage of Responders	23.6	27.1	7.4
Difference in percentage of responders, CMH, MGL-3196 treatment group - placebo (SD) [2]	16.2 (3.44)	19.6 (3.37)	
95% CI of the difference	(9.4, 22.9)	(13.0, 26.2)	
p-value	<0.0001	<0.0001	

Résolution de la MASH : population mITT à S52 avec biopsie, population F3

Statistic/Category	MGL-3196 80 mg (N=195)	MGL-3196 100 mg (N=207)	Placebo (N=188)
Fibrosis Responders at Week 52, n (%) [1]			
1 - (1,1)	35 (17.9)	33 (15.9)	17 (9.0)
0.5 - (1,0) or (0,1)	26 (13.3)	40 (19.3)	20 (10.6)
0 - (0,0)	134 (68.7)	134 (64.7)	151 (80.3)
Average Percentage of Responders	24.6	25.6	14.4
Difference in percentage of responders, CMH, MGL-3196 treatment group - placebo (SD) [2]	10.5 (3.66)	11.3 (3.54)	
95% CI of the difference	(3.3, 17.6)	(4.4, 18.3)	
p-value	0.0042	0.0013	

Amélioration de la fibrose : population mITT S52 à avec biopsie, population F3

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide des questionnaires SF-LDQOL et CLDQ dans les études MAESTRO-NASH (et MAESTRO-NAFLD-1) avec des analyses exploratoires.

Le questionnaire SF-LDQOL comprend au total 72 questions : 36 questions spécifiques au foie réparties en 9 domaines et 36 questions non spécifiques au foie, correspondant au questionnaire abrégé SF-36 version 2 (SF-36v2), ainsi qu'un score global. Le SF-LDQOL est une version abrégée du LDQOL. Toutes les questions sont notées sur une échelle de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant une meilleure qualité de vie. Les questions spécifiques à la maladie sont divisées en neuf domaines (symptômes de la maladie hépatique ; effets de la maladie hépatique sur les activités quotidiennes ; concentration/mémoire ; sommeil ; désespoir ; urgence médicale ; solitude ; stigmatisation autoperçue liée à la maladie hépatique et problèmes sexuels). Le questionnaire SF-LDQOL a été administré au début de l'étude, puis lors des visites à la semaine 24 et à la semaine 52.

Le questionnaire CLDQ, rempli par les patients, évalue la qualité de vie liée à la santé dans le cas d'une maladie hépatique chronique. Le NAFLD/NASH CLDQ comprend 29 items répartis en six domaines (symptômes abdominaux ; activité/énergie ; santé émotionnelle ; épuisement/fatigue ; symptômes systémiques ; préoccupations). Le patient détermine à quelle fréquence il rencontre certains problèmes qui affectent divers aspects de son bien-être. Une échelle de Likert allant de 1 (déficience la plus grave, problème constant) à 7 (déficience la moins grave, problème inexistant) est utilisée pour répondre aux questions. Dans tous les domaines, les scores les plus élevés reflètent une meilleure santé. La moyenne des scores par domaine donne le score CLDQ-NASH total. Le questionnaire NAFLD/NASH CLDQ a été administré au début de l'étude, puis lors des visites à la semaine 24 et à la semaine 52.

La gêne dans les activités quotidiennes enregistrée par le WPAI a également été évaluée dans les études MAESTRO-NASH (et MAESTRO-NAFLD-1). Le questionnaire WPAI mesure les pertes de productivité au travail dues à l'absentéisme (heures de travail manquées pour cause de problème de santé) et au présentéisme (baisse de productivité au travail déclarée par les employés eux-mêmes) chez les répondants actifs, ainsi que les pertes d'activité en dehors du travail chez tous les répondants. Des scores WPAI plus élevés, qui vont de 0 à 100, correspondent à une plus grande diminution de la productivité au travail ou des activités professionnelles. Le questionnaire WPAI-NASH V2.0 a été administré au début de l'étude, puis lors des visites à la semaine 24 et à la semaine 52.

Aucune différence entre les groupes n'a été rapportée par le laboratoire à ce jour sur ces différents questionnaires.

3.2.2 étude de phase 2 MGL-3196-05 (NCT02912260)

Cette étude de phase 2, randomisée en double aveugle versus placebo, multicentrique (25 centres américains), a été conduite chez des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) confirmée par biopsie et avec une teneur en graisse hépatique ≥ 10 % confirmée par imagerie par résonance magnétique utilisant la fraction de graisse en densité de protons (IRM-PDFF). L'étude a comporté 2 phases : principale de 36 semaines (randomisée, en double aveugle versus placebo), suivie d'une phase d'extension de 36 semaines (traitement actif reçu ouvert) chez les patients ayant terminé la phase principale (patients des bras resmétirom et placebo) et ayant eu une réponse incomplète au placebo ou au traitement par resmétirom au cours de la phase principale sur la base d'une élévation résiduelle minimale à marquée des enzymes hépatiques (ALT et/ou AST) à la fin de la phase principale.

L'objectif était de déterminer l'effet du resmétirom 80 mg per os en comparaison au placebo (randomisation 2:1) après 12 semaines (S12) sur le pourcentage de variation de la fraction de graisse hépatique mesurée par IRM-PDFF, par rapport à la valeur à l'inclusion (critère principal de jugement). Aucune

stratification à l'inclusion n'a été faite. Les critères secondaires d'évaluation (analyse hiérarchisée) évalués à l'IRM-PDFF à S12 ont été les suivants :

- variation de la fraction de graisse hépatique mesurée par IRM-PDFF par rapport à l'inclusion (état initial) ;
- proportion de patients ayant une réduction de 30 % ou plus de la fraction de graisse hépatique par IRM-PDFF par rapport au départ, c'est-à-dire une variation en pourcentage inférieure à 30 % entre l'inclusion et la semaine 12 ;
- proportion de patients avec une réduction absolue d'au moins 5 % de la fraction de graisse hépatique par IRM-PDFF par rapport à l'inclusion (variation ≤ 5 %) ;
- proportion de patients ayant une fraction de graisse hépatique de 5 % ou moins à la semaine 12 (valeur ≤ 5 %).

Ces cinq critères de fraction de graisse hépatique par IRM-PDFF ont été évalués également à S36.

À S4, la dose de resmétirom a été ajustée de 20 mg à la hausse ou à la baisse ou est restée à 80 mg sur la base de l'aire sous la courbe (AUC) estimée à S2. Pour les critères d'efficacité principaux et secondaires, le groupe 80 mg a été comparé au placebo, indépendamment de l'ajustement de dose fait à S4.

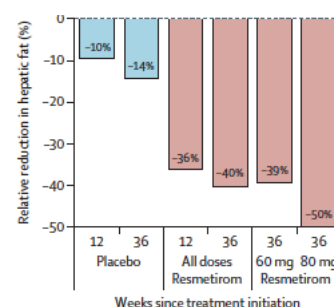
Résultats : un total de 348 patients ont été sélectionnés dont 125 randomisés pour recevoir 80mg de resmétirom (n=84) ou le placebo (n=41) entre le 19 octobre 2016 et le 28 juillet 2017. L'ensemble des 125 patients a été inclus dans les populations ITT et de tolérance. Parmi ces derniers, 118 ont été inclus dans la population mITT pour l'analyse des biomarqueurs ainsi que 116 dans la population évaluable pour l'IRM-PDFF ; 109 et 104 patients ont été inclus dans la population per protocole respectivement à 12 et 36 semaines. Plus de 90% de patients ont complété la période de traitement de 12 semaines et une proportion supérieure à 86% a complété la période de 36 semaines. Un total de 38 patients ayant complété la phase principale ont été éligibles à la phase d'extension. Parmi ceux-ci, 31 ont signé un formulaire de consentement.

La population évaluable par IRM-PDFF comprend les patients randomisés mais ayant reçu le médicament et ayant terminé la visite de S12 et ayant des mesures IRM-PDFF à la fois à l'inclusion et S12.

La population MRI-PDFF comprend 116 (93%) patients sur les 125 randomisés, avec les caractéristiques suivantes : âge moyen 50,3 ans, score NAS moyen à l'inclusion de 4,9 chez les patients traités et de 4,8 chez ceux sous placebo, avec 41% de diabétiques dans le groupe resmétirom et 31% dans le groupe placebo. Le groupe resmétirom semble en moyenne plus sévère que le groupe placebo. Plus de la moitié des patients inclus étaient au stade F0-F1 de fibrose.

CJP : variation de la fraction de graisse hépatique à S12

	n	Placebo, % (SE)	n	MGL-3196, % (SE)	LS mean difference from baseline (95% CI)	p value
Week 12 relative to baseline	38	-10.4% (4.3)	78	-32.9% (3.0)	-22.5% (-32.9, -12.2)	<0.0001
High exposure group			44	-39.7% (3.9)	-29.3% (-40.6, -18.0)	<0.0001
Low exposure group			34	-24.1% (4.4)	-13.8% (-25.8, -1.7)	0.025
High SHBG Group			48	-38.7% (3.7)	-28.3% (-39.4, -17.2)	<0.0001
Low SHBG Group			30	-23.7% (4.7)	-13.3% (-25.8, -0.8)	0.037
Fibrosis Stage 0-1	19	-14.0% (6.6)	45	-34.3% (4.3)	-20.3% (-36.1, -4.5)	0.0127
Fibrosis Stage 2-3	19	-7.1% (5.3)	33	-30.9% (4.0)	-23.7% (-37.0, -10.5)	0.0007
<5% weight loss	31	-3.8% (4.5)	70	-31.5% (3.0)	-27.8% (-38.4, -17.1)	<0.0001
≥5% weight loss	7	-36.4 (10.5)	8	-47.9 (9.7)	-11.5% (-44.0, 20.9)	0.4542



NB : l'analyse de la variation selon la perte de poids sur les 36 semaines n'est pas interprétable sauf à chercher des corrélations entre critères de jugement.

Résultats des critères secondaires (hiérarchisés)

Toutes les analyses sont multipliées car fournies selon les sous-groupes d'exposition, SHBG, et stades de fibrose, sans tests d'interaction mais avec tests sur chaque sous-groupe sans contrôle de multiplicité ni respect de la hiérarchie pré-spécifiée. La séquence s'interrompt sur le 2e critère clinique (réduction de 2 points du NAS avec réduction ≥ 1 point de ballonnement ou de l'inflammation)

	n	Placebo, % (SE)	n	MGL-3196, % (SE)	LS mean difference from baseline (95% CI)	p value
Week 12 absolute change from baseline	38	-2.7% (0.8)	78	-7.0% (0.6)	-4.3% (-6.3, -2.4)	<0.0001
Week 36 relative to baseline	34	-8.9% (5.4)	74	-37.3% (3.7)	-28.4% (-41.3 to 15.4)	<0.0001
Week 36 absolute change from baseline	34	-2.9% (1.0)	74	-8.2% (0.7)	-5.3% (-7.8, -2.8)	<0.0001
Week 12 $\geq 30\%$ fat reduction	38	7 (18.4)	78	47 (60.3)	6.8 (2.6, 17.6)	<0.0001
Week 36 $\geq 30\%$ fat reduction	34	10 (29.4)	74	50 (67.6)	4.9 (2.0, 11.9)	0.0006
≥ 2 -point NAS reduction	34	11 (32.4%)	73	41 (56.2%)	2.7 (1.1, 6.3)	0.024
≥ 2 -point NAS reduction with ≥ 1 -point reduction in lobular inflammation or hepatocellular ballooning	34	11 (32.4%)	73	37 (50.7%)	2.2 (0.9, 5.0)	0.096

En conclusion, les résultats de cet ECR de phase 2 montre un bénéfice du resmétirom à la dose de 80mg sur la variation de la graisse hépatique versus placebo à la semaine 52. Néanmoins, la stratégie sur le choix de la dose dans le plan de développement est discutable, avec un essai de phase 2 à dose unique alors que l'essai de phase 3 a inclus une seconde dose (mais sans comparaison formelle avec la première), et contraire à celle recommandée par la FDA (2018) : « **Sponsors could use innovative designs to combine phase 2 and phase 3 trials (e.g., a trial design with an initial dose response exploration phase followed by continuation at a selected dose or doses).** »

De plus, ces résultats sont à interpréter en tenant compte des limites méthodologiques suivantes, en dehors de celle liée à la durée courte de l'étude de phase 2 limitée à 12 puis 36 semaines :

- des imprécisions sur :
 - les comparaisons effectuées, notamment tenant compte des modifications de dose postérieures à la randomisation (60mg ou 80mg),
 - la population d'analyse,
- une analyse à 12 semaines non décrite comme une analyse intermédiaire (sur 116 patients, en décembre 2017)
- des critères de jugement essentiellement non cliniques, en dehors d'une augmentation de 2,7 points du pourcentage, observée sur l'obtention d'une réduction du NAS de 2 points à S52 (56% vs 32%), alors que la définition de ce critère a été modifiée tardivement dans le protocole (mai 2018) et avec une perte de ce bénéfice si on inclut la réduction de l'inflammation lobulaire ou du ballooning (51% vs 32%, différence de 2,2%, p=0,096, NS).
- une multiplicité d'analyses par sous-groupes (d'exposition, SHBG et stades de fibrose) effectuée sans tests d'interaction, dont les résultats sont exploratoires (risque non contrôlé de conclure à tort sous l'hypothèse d'absence d'effet).

3.3 Profil de tolérance

Données de l'AMM européenne

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la **diarrhée** (très fréquente), les **nausées** (très fréquentes) et le **prurit** (fréquent). La diarrhée, généralement survenue à l'instauration du traitement, a été légère à modérée et s'est résolue spontanément, disparaissant en moyenne après 2 à 3 semaines. Le délai médian jusqu'à la disparition complète de la diarrhée a été de 3 à 4 semaines. Des nausées à l'instauration du traitement ont été légères à modérées, survenant plus fréquemment chez les patientes. D'autres événements rares rapportés ont été la cholécystite et l'urticaire.

Une **diminution des concentrations de prohormone T4 libre (FT4)** de 2 %, 13 % et 17 % en moyenne a été observée à 12 mois chez les patients traités respectivement par placebo, resmétirom 80 mg x1/j et 100 mg x1/j, avec des variations minimales des concentrations de l'hormone active T3 ou de la TSH. Aucun résultat clinique n'a été associé aux diminutions de la FT4.

Interruption du médicament : le motif d'interruption le plus fréquent dans tous les groupes d'âge a été le retrait à la demande du patient.

A noter que sur les 1 794 patients atteints de MASH dans les études cliniques sur le résémetirom ayant reçu la dose recommandée (80 mg ou 100 mg), 440 (25 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 54 (3 %) âgés de 75 ans ou plus.

Les taux d'interruption chez les patients âgés de 65 ans et plus dans l'étude MAESTRO-NASH ont été plus élevés à la posologie de 100 mg qu'à celle de 80 mg/j.

Élévations des enzymes hépatiques : de légères augmentations des taux moyens d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées au cours des 4 premières semaines de traitement par résémetirom.

Ces élévations ont été plus fréquentes chez les patients sous traitement concomitant par statines.

L'élévation moyenne des valeurs d'ALAT et d'ASAT a été inférieure à 1,5 fois la valeur initiale, 4 semaines après le début du traitement. Ces valeurs sont revenues aux valeurs initiales environ 8 semaines après l'instauration du traitement.

Grossesse et allaitement : par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du résémetirom pendant la grossesse.

L'allaitement doit être interrompu en cas de prescription de résémetirom.

Le résumé des risques du PGR de REZDIFFRA (resmétirom) (version 0.8, date de DLP (Data lock point) du 31/07/2022, approbation finale : 23/06/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Cholélithiase , y compris les complications telles que la cholécystite et la pancréatite obstructive ⁸ . Hépatotoxicité ⁹ .
Risques importants potentiels	Carcinome hépatocellulaire ¹⁰ . Sécurité cardiovasculaire ¹¹ .
Informations manquantes	Sécurité à long terme (≥ 1 an) chez les patients âgés. Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Données de pharmacovigilance suite à l’obtention de l’AMM aux Etats-Unis

Le PADER (Periodic Adverse Drug Experience Report) n°5 du 07/07/2025 reprend les données cumu­lées depuis le 14/03/2024 (date d’octroi de l’AMM par la FDA) est fourni par le laboratoire. Aucune modification des informations de prescription n’a été initiée aux Etats-Unis au cours de la période cou­vrant ce PADER ; aucun nouveau signal de tolérance n’a été mis en évidence.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

⁸ Les patients souffrant d'une cholécystite aiguë (c'est-à-dire calculs biliaires, colique biliaire, dilatation biliaire, cholécystite, cholécystite aiguë, cholécystite chronique, cholangite et pancréatite obstructive) ont été peu nombreux dans tous les groupes de traitement, mais plus fréquents avec le resmétirom 80 mg et 100 mg (5/761 [0,7 %] et 8/1033 [0,8 %], respectivement) qu'avec le placebo (3/708 [0,4%]). Les patients MASH présentent un risque élevé de maladie biliaire, environ 25 % des patients des études 11 et 14 ayant des antécédents de maladie de la vésicule biliaire au début de l'étude.

⁹ Deux cas de d'hépatotoxicité médicamenteuse possibles ont été observés dans des études randomisées en double aveugle : un cas dans le bras randomisé en ouvert de l'étude 14 chez un patient atteint de MASH non cirrhotique, un autre cas dans le bras MASH avec cirrhose en ouvert de l'étude 14. Les facteurs de risque associés à l'hépatotoxicité comprennent l'âge, le sexe féminin, la grossesse, la dose quotidienne du médicament incriminé, y compris les analgésiques (paracétamol), les antimicrobiens et les agents du système nerveux central (antiépileptiques, antidépresseurs, antipsychotiques), les médicaments à forte lipophilie, les caractéristiques du métabolisme, la génétique du métabolisme, le tabagisme, la consommation d'alcool et les interactions médicamenteuses.

¹⁰ Un carcinome hépatocellulaire a été observé dans trois cas au cours des études randomisées en double aveugle sur la MASH non cirrhotique ; il était préexistant et non apparu sous traitement dans deux des trois cas. L'incidence des cancers en général, et notamment du cancer hépatocellulaire (CHC), augmente au fur et à mesure de l'évolution de la maladie chez les patients atteints de MASH. Un tiers des patients cirrhotiques développeront un CHC au cours de leur vie. Des études de suivi à long terme ont démontré qu'environ 1 à 8 % des patients atteints de cirrhose développent un CHC chaque année (par exemple, 2 % chez les patients cirrhotiques infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et 3 à 8 % chez les patients cirrhotiques infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). En général, les caractéristiques de la sévérité de la maladie hépatique (numération plaquettaire inférieure à 100 X103, présence de varices œsophagiennes), ainsi que l'âge avancé et le sexe masculin, sont en corrélation avec le risque de développement d'un CHC chez les patients atteints de cirrhose. Les autres facteurs de risque sont la consommation excessive d'alcool, le diabète, l'obésité et le tabagisme.

¹¹ Des données européennes récentes indiquent que les patients atteints de NAFLD - en particulier ceux atteints de MASH - auraient un risque élevé d'événements cardiovasculaires, notamment d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'insuffisance cardiaque et de fibrillation atriale, indépendamment des facteurs de risque traditionnels tels que l'obésité ou le diabète.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE : une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du resmétirom chez les adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibrose de stade F2 à F3), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo.	31 mars 2029
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du resmétirom chez les adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibrose de stade F2 à F3), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES , NCT05500222), une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo.	31 mars 2028

→ Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier **dans d'autres indications** :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MASH au stade de cirrhose compensée F4c		
MAESTRO NASH OUTCOMES NCT05500222	Évaluation des événements ("Event-driven trial") : mortalité toute cause, événements hépatiques. resmétirom 80 mg versus placebo Etude à l'initiative du laboratoire	Recrutement en cours Date estimée de fin d'étude : Janvier 2027

L'étude MAESTRO-NASH-OUTCOMES, en cours chez les patients au stade F4c de cirrhose est susceptible de déboucher sur une extension d'indication dans les prochaines années.

4. Discussion

L'efficacité du resmétirom a été évaluée essentiellement dans une étude clinique de phase 3 (MAESTRO - NASH) randomisée, en double aveugle versus placebo, multicentrique, chez des adultes atteints d'une MASH avec fibrose hépatique. Ont été inclus des patients ayant des facteurs de risque métaboliques et ayant subi une biopsie hépatique (avant ou à l'inclusion) montrant une NASH avec un NAS d'au moins 4 et une fibrose de stade F1b/2 ou 3. Les patients ont été stratifiés sur le statut diabétique de type 2 (présent/absent) et le stade de fibrose, à l'inclusion. L'évaluation a concerné 917 patients atteints de fibrose F2 ou F3 ayant reçu resmétirom à la posologie de 80 mg x1/j (n = 306) ou de 100 mg x1/j (n = 308) ou un placebo (n = 303). Les patients ont reçu des conseils sur le mode de vie (régime alimentaire et exercice physique). Ils ont également été traités (doses stables) pour le diabète, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion ont été équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen (ET) à l'inclusion était de 57 (11) ans et un quart étaient âgés de plus de 65 ans, 2 % ayant 75 ans ou plus. Dans la population globale, 56 % étaient des femmes, l'origine ethnique était hispanique à 21 %, et les origines ethniques comprenaient 89 % de Caucasiens, 3 % d'Autres, 3 % d'Asiatiques et 2 % de Noirs. L'IMC moyen était de 36 (7) et le poids corporel moyen de 101 (23) kg.

Deux analyses étaient prévues au protocole, à 52 semaines puis à 54 mois. Seuls les résultats à 52 semaines sont disponibles ; ils concernent principalement deux co-critères de jugement principaux :

- le pourcentage de patients ayant une résolution de la NASH (ballonnement 0, inflammation 0,1) associée à une réduction d'au moins 2 points du score d'activité NAFLD (NAFLD Activity Score, NAS) et sans aggravation de la fibrose par biopsie hépatique,
- et le pourcentage de patients ayant une amélioration histologique par rapport à la valeur à l'inclusion établie par l'amélioration d'au moins 1 point de la fibrose (système NASH Clinical Research Network [CRN]) par biopsie hépatique sans aggravation du NAS (total de trois composants NAS : ballonnement, inflammation et stéatose).

Résultats d'efficacité : une amélioration de la résolution de la NASH et de la fibrose a été obtenue avec les deux doses de resmétirom par rapport au placebo. Les résultats ont été cohérents indépendamment de l'âge, du sexe, du statut du diabète de type 2 et du stade de fibrose à l'inclusion.

Concernant les effets indésirables : les pourcentages d'événements indésirables ou d'événements indésirables graves (environ 10 %) ont été similaires entre les trois groupes. Les principaux effets secondaires ont été les diarrhées et les nausées/vomissements observés jusqu'à un tiers des patients. On relève aussi une augmentation de l'incidence de la lithiase biliaire (environ 1% dans les groupes recevant le resmétirom contre 0,3 % sous placebo) et de ses complications (cholécystite, angiocholite, pancréatite) : 1,2% dans chaque groupe resmétirom contre 0,3% sous placebo. Des interrogations persistent quant aux effets à long terme sur le métabolisme thyroïdien.

Ces résultats sont à interpréter en prenant en compte les éléments suivants :

- Le resmétirom (REDZIFFRA) est le premier médicament, parmi les nombreux médicaments en développement, à être approuvé en Europe dans le traitement de la MASH. Il a démontré dans une étude de phase III chez des patients représentatifs de la population concernée un bénéfice histologique et biologique à 52 semaines. On manque de recul pour savoir si ce résultat se maintient à plus long terme.
- L'étude comprend 3 bras testant initialement 2 doses de resmétirom, mais sans comparaison planifiée entre les doses, ni d'hypothèse pré-spécifiée d'efficacité différente attendue entre ces deux doses. On note aussi que la population d'analyse a été modifiée et est imprécise (incluant ou non les stades F1B voire F4), un nombre important de biopsies manquantes à S52 (pour arrêts prématurés d'étude le plus souvent) et une mauvaise concordance entre lecteurs sur les scores anatomopathologiques, même si les résultats par lecteur conduisent à des conclusions identiques bien

qu'avec des estimations de taille d'effet possiblement diminuées (sur le 1^{er} critère, différences entre lecteurs variant de 16,9% à 24,5%, voire sur le second, de 11,1% à 13,4%).

- Les co-critères de jugement principaux à 52 semaines sont considérés par les agences d'enregistrement comme des critères intermédiaires acceptables notamment dans le cadre de l'analyse intermédiaire d'un essai à plus long terme (54 mois) en cours, dont les résultats sont attendus en 2028. En particulier, le critère amélioration de la fibrose est reconnu comme facteur pronostique déterminant par les sociétés savantes bien que non validé comme critère de substitution avec le resmétirom. **On note que les résultats actuellement disponibles portent uniquement sur des critères intermédiaires à la semaine 52 (voire S24), sans information sur les événements clinique du 3^{ème} critère de jugement principal, notamment le nombre d'événements observés totaux (alors que la date de point remonte à plus de 3 ans, un CSR à plus de 2 ans, qu'une analyse intermédiaire sur 110 événements avait été planifiée), et que la dernière inclusion remonte à 54 mois.**
- La taille du bénéfice histologique à 52 semaines est modeste puisqu'il faudrait traiter en moyenne environ 10 patients pour obtenir en moyenne une amélioration histologique combinée (activité et fibrose) supplémentaire par rapport au placebo.
- L'effet histologique est obtenu au prix d'effets indésirables fréquents digestifs (diarrhées et vomissements) généralement peu intenses et transitoires mais fréquents, et surtout d'un sur-risque de lithiase biliaire et de ses complications. Du fait du mécanisme d'action du resmétirom, des interrogations persistent sur de possibles impacts sur le métabolisme thyroïdien à long terme. Au total, le profil de tolérance du resmétirom apparaît acceptable dans l'indication considérée, mais encore incertain du fait du faible recul et du nombre limité de patients exposés.
- Les mesures hygiéno-diététiques restent actuellement le traitement le plus efficace à la fois sur la MASH. La prescription du resmétirom devra être faite en association aux mesures hygiéno-diététiques conformément à l'AMM. On peut regretter l'absence de modification du poids des patients inclus dans l'étude.
- Le sémaglutide a également démontré, par rapport au placebo, un bénéfice histologique dans la MASH, du même ordre que celui du resmétirom (REDZIFFRA) selon les résultats d'une étude publiée qui a conduit la FDA à lui accordé une AMM conditionnelle ; en Europe, le sémaglutide (WEGOVY) (et le tirzépatide, MOUJARO) n'a pas d'AMM à ce jour dans cette indication, mais il est indiqué (comme le tirzépatide) en traitement de 2^{ème} intention en association à un régime hypocalorique et à une activité physique chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), population la plus à risque de complications liées à l'obésité. Cette population de patients recouvre très partiellement celle de la MASH. Le sémaglutide n'est pas remboursé à ce jour.
- Les critères de jugement à 52 semaines n'étant pas prédictifs du bénéfice clinique (critères intermédiaires sans caractère de substitution démontré), des données confirmatoires sont attendues pour confirmer si les effets à 52 semaines se traduiront par un bénéfice clinique pour les patients, avec notamment une diminution des complications de la cirrhose, du carcinome hépato-cellulaire, de la mortalité spécifique et de la mortalité globale. L'AMM est conditionnelle dans l'attente de données probantes pour établir clairement le bénéfice clinique (MAESTRO NASH OUTCOMES résultats en 2028 et en 2009 pour ceux finaux de MAESTRO-NASH).
- Pour ne pas exposer inutilement et au long cours les patients non répondeurs (soit neuf patients sur 10 selon les données disponibles), en raison du nombre important de patients susceptibles d'être exposés au long cours à ce médicament, il convient d'avoir des critères d'arrêt de traitement en cas d'inefficacité du resmétirom. Ces critères, non histologiques (car il n'est ni possible ni souhaitable de réaliser des biopsies hépatiques aux patients qui seront traités) restent à définir. Les

critères diagnostiques et de suivi de l'efficacité devront donc se référer aux recommandations prochainement émises par les sociétés savantes.

Compte tenu des données disponibles d'efficacité (histologiques notamment sur la fibrose) et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats, et dans l'attente des résultats cliniques, l'impact supplémentaire du resmétirom sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie reste à démontrer à la date de cet avis.

Compte tenu du taux de réponse partielle observé dans l'étude pivot, les règles d'arrêt du traitement (par suivi non invasif, imagerie ou marqueurs sanguins ?) restent à définir par les experts.

Des réponses aux incertitudes importantes (maintien de l'effet histologique à plus long terme et se traduisant pour les patients par un bénéfice clinique sur les événements hépatiques, profil de tolérance à plus long terme) devront être apportées notamment par l'analyse finale de l'étude MAESTRO-NASH portant sur des résultats cliniques après 54 mois de traitement, mais également des données histologiques et de suivi à long terme.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de **REZDIFFRA (resmétirom)** dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante en cas de complications. La stéatose associée à l'excès pondéral et aux troubles métaboliques (MAFLD) concerne actuellement près d'un tiers de la population mondiale. Environ 10 à 30 % de ces patients sont susceptibles de développer une stéatohépatite dysmétabolique (MASH) marquée par l'apparition d'une ballonnisation des hépatocytes et d'une inflammation hépatique induisant une fibrose susceptible d'évoluer jusqu'à la cirrhose (cotée histologiquement de F0 = absence de fibrose à F4 = cirrhose). La cirrhose et ses complications, dont le carcinome hépatocellulaire, sont la 3ème cause de mortalité chez les patients atteints de MASH derrière la mortalité cardiovasculaire et celle liée aux cancers. Dans une cohorte française rétrospective sur données du PMSI-MCO chez 131 000 patients, la mortalité après 7 ans de suivi était de 8% dans le groupe MASLD/MASH au diagnostic, 18% dans le groupe cirrhose compensée et de 35% en cas de cirrhose décompensée (Boursier et al 2020). Les critères diagnostiques des patients F3 doivent se référer aux recommandations en vigueur.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

La prise en charge de 1ère intention de la MASH passe par des mesures hygiéno-diététiques (recommandations EASL 2024) ; une réduction pondérale de 7 à 10 % permet d'obtenir une résolution de la MASH dans 88 à 100% des cas et la régression de la fibrose dans 15 à 45% des cas (Vilar-Gomez et al, Gastroenterology 2015). Cette réduction pondérale apporte également un bénéfice sur les comorbidités associées à la MASH. En pratique, toutefois, une telle réduction pondérale n'est obtenue que chez 10 % des patients environ par les mesures diététiques seules. Chez les patients ne parvenant pas à perdre de poids, aucun traitement médicamenteux n'est approuvé actuellement en Europe pour le traitement de la MASH.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut être différée dans la mesure où la maladie est grave, invalidante en cas de complications et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité. En effet, le resmétirom a montré dans une étude de phase III, sur un nombre conséquent de patients représentatifs de la population concernée, un bénéfice

histologique à 52 semaines selon des critères d'évaluation consensuels. Le bénéfice histologique obtenu est cependant modeste (différence d'environ 10% sur la régression de la MASH et de la fibrose par rapport au placebo). On manque de recul pour savoir si ce résultat se maintient à plus long terme et s'il se traduit par un bénéfice sur les événements cliniques. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté avec de premiers résultats sur des critères intermédiaires permettant de présumer d'une efficacité, ainsi que des données cliniques confirmatoires attendues en 2028 chez plus de 800 patients cirrhotiques pour MAESTRO-NASH OUTCOMES et en 2029 pour MAESTRO-NASH, les inclusions étant terminées. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de REZDIFFRA (resmétirom) dans l'indication suivante : « en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique avancée (fibrose de stade F3). »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

Dans la mesure où les critères d'éligibilité au médicament nécessite de poser le diagnostic de MASH associé à une fibrose de stade 2 ou 3, sans cirrhose associée, il est proposé que la prescription initiale soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de la MASH (médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité, SSR spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition », centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU). Par ailleurs, pour ne pas exposer inutilement et au long cours les patients non répondeurs (soit neuf patients sur 10 selon les données disponibles), en raison du nombre important de patients susceptibles d'être exposés au long cours à ce médicament, il convient d'avoir des critères d'arrêt de traitement en cas d'inefficacité du resmétirom. Ces critères, non histologiques (car il n'est ni possible ni souhaitable de réaliser des biopsies hépatiques aux patients qui seront traités) restent à définir. Les critères diagnostiques et de suivi de l'efficacité devront donc se référer aux recommandations prochainement émises par les sociétés savantes.