

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

resmétirom

REZDIFFRA 60 mg, 80 mg  
et 100 mg,

comprimé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 22 avril 2026

- Stéatohépatite MASH
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement dans l'indication 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 modérée à avancée (fibrose de stades F2 à F3) ».**


<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Le resmétirom est le premier médicament disposant d'une AMM européenne spécifiquement 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). Il doit être prescrit en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique conformément à son AMM. Il s'agit d'un traitement de 1 <sup>ère</sup> intention.  Sa place par rapport au sémaglutide reste à définir.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>MODERE dans le périmètre de l'AMM.</b>  La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à sa réévaluation dans un délai maximal de 2 ans, sur la base des résultats de l'étude MAESTRO-NASH-OUTCOMES (résultats disponibles en 2028, ceux finaux de l'étude MAESTRO-NASH étant attendus en 2029).
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Pas de progrès dans la prise en charge dans l'attente des résultats des études MAESTRO-NASH et MAESTRO-NASH-OUTCOMES.</b>  Compte tenu : – des résultats histologiques de taille modeste selon l'analyse intermédiaire prévue au protocole à 52 semaines,

	<p>– des incertitudes sur le profil de tolérance au long cours du resmetirom (notamment pour les complications de lithiase biliaire),</p> <p>la Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente des résultats des études de phase 3 visant à confirmer les résultats histologiques à 52 semaines à plus long terme, à établir un bénéfice clinique notamment en termes d'événements cliniques hépatiques, et à mieux cerner son profil de tolérance au long cours, REZDIFFRA (resmétirom) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p> <p>La Commission estime que le plan de développement proposé par le laboratoire pour REZDIFFRA (resmétirom) (études en cours MAESTRO-NASH et MAESTRO-NASH OUTCOMES) est de nature à fournir les données permettant d'actualiser son évaluation. Les études sont en cours et les résultats sont attendus en 2029 pour MAESTRO-NASH OUTCOMES et en 2029 pour MAESTRO-NASH.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée au maximum à 500 000 patients. Il convient de prendre en compte un faible taux de diagnostic, sachant que la prévalence MASH est susceptible d'augmenter sensiblement dans les prochaines années.
<b>Demande de données</b>	La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours et planifiées dans le cadre de l'AMM conditionnelle octroyée par l'EMA (résultats de l'étude MAESTRO-NASH-OUTCOMES en 2028 et finaux de l'étude MAESTRO-NASH en 2029). La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.
<b>Autres recommandations</b>	<p>Dans la mesure où les critères d'éligibilité au médicament nécessitent 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 spécialisés en hépato-gastro-entérologie, aux médecins spécialistes en endocrinologie diabétologie et en nutrition.</p> <p>Par ailleurs, pour ne pas exposer inutilement et au long cours les patients non répondeurs, et en raison d'un 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.</p> <p>Les critères diagnostiques et de suivi de l'efficacité devront donc se référer aux recommandations prochainement émises par les sociétés savantes.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
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
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude MGL-3196-11 dite MAESTRO-NASH (NCT03900429)	10
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	20
<b>4. Discussion</b>	<b>21</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>24</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Avril 2026

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>REZDIFFRA est le <b>premier médicament approuvé dans le traitement de la MASH en Europe</b>. La décision de la Commission européenne date du mois d'août 2025 après opinion positive du CHMP / EMA en juin 2025.</p> <p><b>L'AMM européenne de REZDIFFRA est « conditionnelle ».</b></p> <p><b>Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM sollicitée concomitamment à la demande d'inscription</b> : 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). »</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indication de l'AMM</b> : « 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). »</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>resmétirom (code A05BA11)</p> <p><b>REZDIFFRA 60 mg, comprimé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 303 259 8 8)</li> </ul> <p><b>REZDIFFRA 80 mg, comprimé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 303 259 9 5)</li> </ul> <p><b>REZDIFFRA 100 mg, comprimé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 303 260 0 8)</li> </ul>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	Madrigal Pharmaceuticals SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 18/08/2025</p> <p><b>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.</b></p>
Conditions et statuts	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> </ul> <p><b>Statut particulier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Médicament d'exception.</li> </ul>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La posologie est basée sur le poids corporel du patient : 80 mg x1/j (&lt; 100 kg) ou 100 mg x1/j (≥ 100 kg), par voie orale. Pour plus de précision, cf. RCP.</p>

<b>Classe pharmacothérapeutique &amp; Mécanisme d'action</b>	Agoniste partiel bêta-sélectif du récepteur de l'hormone thyroïdienne, ciblant le foie (THR-β).
<b>Information au niveau international</b>	<p>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 (resmetirom) 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<sup>1</sup>). Cet avis a été suivi par le G-BA le 05/03/2026.</p> <p>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 Europe<sup>2</sup>.</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 28 janvier 2026.</li> <li>• Date d'adoption : 18 février 2026.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 22 avril 2026.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite et audition) de la Fédération SOS hépatites &amp; maladies du foie.</li> <li>– Expertise externe : Non.</li> </ul>

## 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 MASHD 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).

<sup>1</sup> Resmetirom (metabolische Dysfunktion-assozierte Steatohepatitis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A25-117.

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

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**

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'exams 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<sup>ère</sup> 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**

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 stéatopathie métabolique (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 MASH représente la 2<sup>ème</sup> 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 européennes<sup>3</sup> 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.

Il existe des patients atteints de MASH sans obésité associée (environ un tiers des patients avec une MASH ne sont pas obèses).

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. Par ailleurs, 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.

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.

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.

<sup>3</sup> 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.

## 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.**

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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> à  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (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 ( $\geq 12$  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. »

**NB. Plusieurs analogues du GLP-1<sup>4</sup> 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.

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 resmetirom (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.

<sup>4</sup> 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).

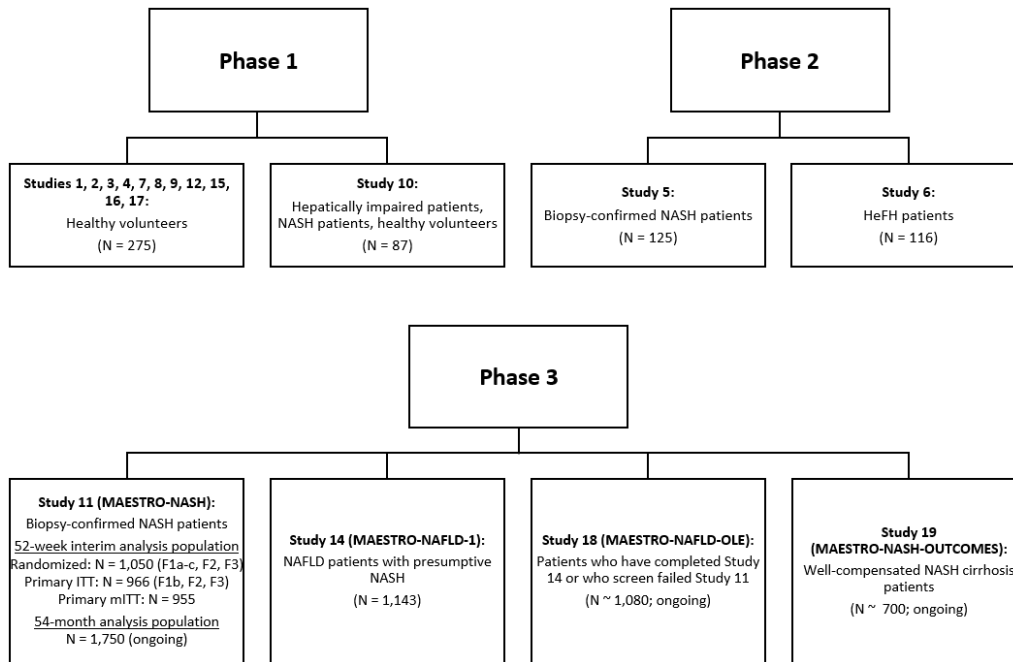
Au total, le besoin médical reste actuellement insuffisamment couvert, et non couvert en cas de non-obtention d'une réduction pondérale ou chez les patients ne nécessitant pas de perte de poids.

### 3. Synthèse des données

#### 3.1 Données disponibles

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

Figure 1 : Etudes cliniques réalisées avec le resmetirom



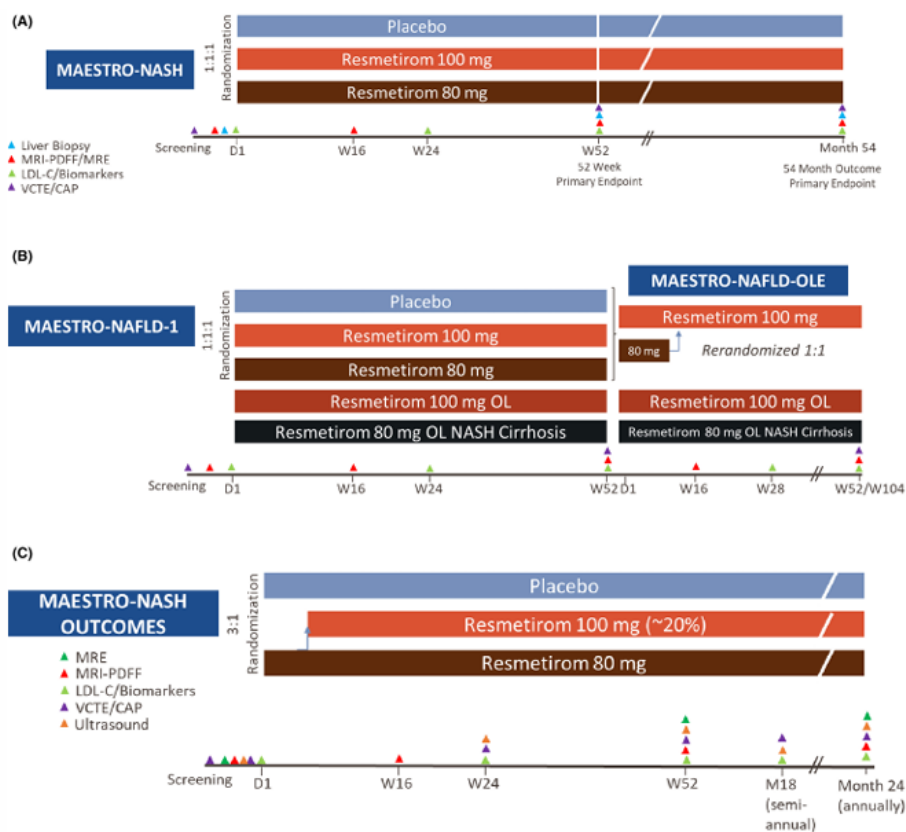


FIGURE 1 MAESTRO Study Design. Timeline for each of the four Phase 3 MAESTRO clinical trials with notation of endpoints and assessments. MAESTRO-NASH (A) is a pivotal study for subpart H approval at week 52 and continues for outcomes at month 54. The safety studies MAESTRO-NAFLD-1 and MAESTRO-NAFLD-OLE (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

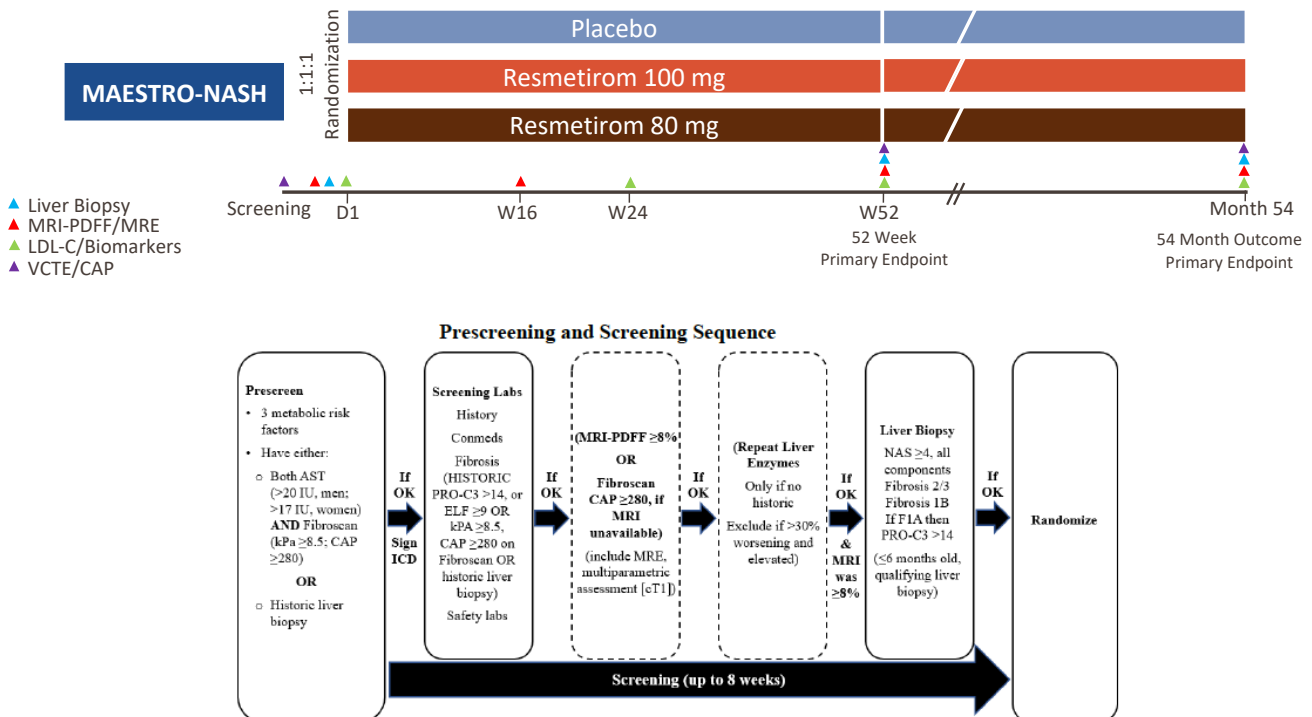
Il s'agit d'une étude publiée<sup>5,6</sup> de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique (245 centres dans 15 pays, dont 19 en France ayant inclus 113 patients), dont l'objectif était de démontrer

<sup>5</sup> 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.

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

l'efficacité du resmetirom 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<sup>er</sup> 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, prévue courant 2028 sera présentée à l'EMA avant mars 2029.

Figure 2 : Schéma de l'étude - MGL-3196-11



Population : sujets  $\geq 18$  ans avec NASH confirmée par biopsie (dans les 6 mois avant la randomisation), score  $NAS \geq 4$ , 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  $\geq 8.5$  kPa et CAP  $\geq 280$ ) et autres conditions.

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été randomisés selon un schéma 1:1:1 pour recevoir le resmetirom (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  $\geq 2$  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  $\geq 1$  stade.

2. **Amélioration histologique à S52 de la fibrose  $\geq 1$  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 resmetirom et placebo sur la proportion de résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose de 7.2% (placebo) vs 19.8% (resmetirom), et une amélioration de la fibrose  $\geq 1$  point chez 14% des sujets placebo vs 26% des sujets resmetirom. 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 chi2 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

L'analyse à 52 semaines a été conduite chez 1 050 malades (sur 1 759 randomisés), dont 84 au stade F1A/F1C (30 resmetirom 80mg, 26 resmetirom 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 resmetirom 80mg, 323 resmetirom 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 n'atteignant pas le critère principal de jugement.

**A noter la 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 resmetirom 80 mg et 21,1% sur le groupe resmetirom 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 resmetirom ont montré une supériorité en comparaison au placebo sur la résolution de la NASH (diminution  $\geq 2$  points du score NAS sans aggravation de la fibrose) et sur l'amélioration histologique ( $\geq 1$  point du stade de fibrose sans aggravation du score NAS) :

	Resmetirom 80 mg (n = 316)	Resmetirom 100 mg (n = 321)	Placebo (n = 318)
<b>NASH resolution (ballooning 0, inflammation 0,1) with <math>\geq 2</math>-point reduction in NAS and no worsening of fibrosis at Week 52</b>			
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	
<b><math>\geq 1</math>-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS at Week 52</b>			
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 resmetirom 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 resmetirom 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 resmetirom 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 resmetirom 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)
<b>LDL-C (mg/dL)</b>			
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)
<b>Résolution de la NASH (%)</b>	26	30	10
Différence en % par rapport au placebo (IC à 95 %)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	
<b>Amélioration de la fibrose (%)</b>	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 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  $\geq 10$  % 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 resmetirom et placebo) et ayant eu une réponse incomplète au placebo ou au traitement par resmetirom 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 resmetirom 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  $\leq 5$  %) ;
- proportion de patients ayant une fraction de graisse hépatique de 5 % ou moins à la semaine 12 (valeur  $\leq 5$  %).

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

À S4, la dose de resmetirom 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.

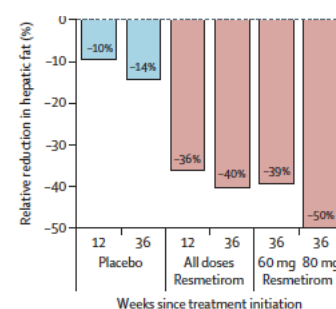
**Résultats :** un total de 348 patients ont été sélectionnés dont 125 randomisés pour recevoir 80mg de resmetirom (n=84) ou le placebo (n=41) entre le 19 octobre 2016 et le 28 juillet 2017. L'ensemble des 125 patients a été inclus dans les populations ITT et de tolérance. Parmi ces derniers, 118 ont 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 resmetirom et 31% dans le groupe placebo. Le groupe resmetirom 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
<b>Week 12 relative to baseline</b>	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  $\geq 1$  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
$\geq 2$ -point NAS reduction	34	11 (32.4%)	73	41 (56.2%)	2.7 (1.1, 6.3)	0.024
$\geq 2$ -point NAS reduction with $\geq 1$ -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 resmetirom à la dose de 80 mg 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 événement 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 resmétirom 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 resmétirom.

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 resmétirom pendant la grossesse.

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

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 :

<b>Risques importants identifiés</b>	<b>Cholélithiase</b> , y compris les complications telles que la cholécystite et la pancréatite obstructive <sup>7</sup> . <b>Hépatotoxicité</b> <sup>8</sup> .
<b>Risques importants potentiels</b>	<b>Carcinome hépatocellulaire</b> <sup>9</sup> . <b>Sécurité cardiovasculaire</b> <sup>10</sup> .
<b>Informations manquantes</b>	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.

## 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 :

<sup>7</sup> 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 resmétrom 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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 X10<sup>3</sup>, 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.

<sup>10</sup> 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.

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du resmetirom 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 ( <b>MAESTRO-NASH</b> ), 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 resmetirom 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 ( <b>MAESTRO-NASH-OUTCOMES</b> , 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
<b>MASH au stade de cirrhose compensée F4c</b>		
MAESTRO-NASH-OUTCOMES NCT05500222	Évaluation des événements ("Event-driven trial") : mortalité toute cause, événements hépatiques. resmetirom 80 mg versus placebo Etude à l'initiative du laboratoire	Recrutement en cours Date estimée de fin d'étude : <b>non précisée par le laboratoire</b> .

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 resmetirom 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 à 52 semaines a concerné 917 patients atteints de fibrose F2 ou F3 ayant reçu resmetirom 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 résolution de la MASH et une amélioration de la fibrose statistiquement significative a été obtenue avec les deux doses de resmetirom par rapport au placebo ( $p=0,0002$  et  $p<0,0001$  respectivement). 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 indésirables ont été les diarrhées et les nausées/vomissements observés chez jusqu'à un tiers des patients. On relève aussi une augmentation de l'incidence de la lithiase biliaire (environ 1% dans les groupes resmetirom contre 0,7 % sous placebo) et de ses complications (cholécystite, angiocholite, pancréatite) : entre 0,6% et 1% dans les groupes resmetirom 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 resmetirom (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 long terme.
- L'étude comprend 3 bras testant initialement 2 doses de resmetirom, 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<sup>er</sup> 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 2029. 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 resmetirom. **On note cependant que les résultats actuellement disponibles portent uniquement sur des critères intermédiaires à la semaine 52 (voire S24), sans information sur les événements cliniques du 3<sup>ème</sup> 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).**
- 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.
- Cet effet est obtenu au prix d'effets indésirables digestifs (diarrhées et vomissements) fréquents mais généralement peu intenses et transitoires, et surtout d'un possible sur-risque de lithiase biliaire et de ses complications. Du fait du mécanisme d'action du resmetirom, des interrogations persistent sur de possibles impacts sur le métabolisme thyroïdien à long terme. Au total, le profil de tolérance du resmetirom 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 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<sup>ème</sup> intention en association à un régime hypocalorique et à une activité physique chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> 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 2029 pour ceux finaux de MAESTRO-NASH).
- Pour ne pas exposer inutilement et au long cours les patients non répondeurs, et en raison d'un 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 sur les événements 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 aux deux critères observé dans l'étude pivot à 52 semaines, 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

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le resmétirom est le premier médicament disposant d'une AMM européenne spécifiquement 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). Il doit être prescrit en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique conformément à son AMM. Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention. Sa place par rapport au sémaglutide reste à définir.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont ceux cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- La MASLD représente la cause de mortalité liée au foie dont la croissance est la plus rapide dans le monde et constitue 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 est encore sous-estimée en tant que maladie chronique. La stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibrose de stades F2 à F3) est une maladie chronique progressive et grave : elle est à l'origine de comorbidités importantes (événements cardiovasculaires, carcinome hépatocellulaire, et complications hépatiques), et de décès prématuré. La principale cause de mortalité est liée aux événements cardiovasculaires. En cas de fibrose avancée (stade F3 ou F4), l'atteinte hépatique progresse rapidement. La cirrhose expose aux complications de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatique (hémorragies digestives, ascite, encéphalopathie hépatique, syndrome hépato-rénal) et au risque de carcinome hépatocellulaire. Elle altère la qualité de vie des patients aux stades avancés.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative et préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du resmetirom est moyen du fait d'une quantité d'effet modeste sur les critères histologiques à 52 semaines (environ un patient sur 10 de plus que le placebo ayant en moyenne une régression de la MASH et de la fibrose), et dans l'attente des résultats visant à établir son efficacité pour prévenir les événements cliniques hépatiques à 54 mois, et compte tenu également des incertitudes sur son profil de tolérance en traitement au long cours (lithiases biliaires et ses complications notamment).
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1). Il doit être prescrit en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique conformément à son AMM.

## → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibroses de stades F2 à F3), de sa prévalence et de son incidence élevée et en augmentation,
- du besoin médical mal couvert et non couvert en cas de non-obtention d'une réduction pondérale ou chez les patients ne nécessitant pas de réduction pondérale,
- de la réponse partielle au besoin identifié, compte tenu :
  - d'une régression de la fibrose à 52 semaines, mais de l'absence d'impact démontré du resmétirom sur la morbi-mortalité (résultats en attente), et sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin ou de vie pour le patient ou son entourage,

**REZDIFFRA (resmétirom) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REZDIFFRA (resmétirom) est modéré dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de REZDIFFRA (resmétirom) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à sa réévaluation dans un délai maximal de 3 ans, sur la base des résultats finaux de l'étude MAESTRO-NASH-OUTCOMES (disponibles en 2028), ceux pour l'étude MAESTRO-NASH étant attendues en 2029.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 35 %.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats histologiques de taille modeste selon l'analyse intermédiaire prévue au protocole à 52 semaines,
- des incertitudes sur le profil de tolérance au long cours du resmétirom (notamment pour les complications de lithiase biliaire),

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente des résultats des études de phase 3 visant à confirmer les résultats histologiques à 52 semaines à plus long terme, à établir un bénéfice clinique notamment en termes d'événements cliniques hépatiques, et à mieux cerner son profil de tolérance au long cours, REZDIFFRA (resmétirom) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

La Commission estime que le plan de développement proposé par le laboratoire pour REZDIFFRA (resmétirom) (études en cours MAESTRO-NASH et MAESTRO-NASH-OUTCOMES) est de nature à fournir les données permettant d'actualiser son évaluation. Les

études sont en cours et les résultats sont attendus en 2028 pour MAESTRO-NASH-OUTCOMES et en 2029 pour MAESTRO-NASH.

## 5.5 Population cible

La population cible de REZDIFFRA (resmétirom) correspond aux 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), et après échec d'un régime alimentaire et à une activité physique bien conduits.

### Estimation quantitative

Les données de prévalence de la MASLD/MASH sont hétérogènes en fonction des critères de définition de la population. 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, plus élevée 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 va 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, plus élevée chez l'homme (25% vs 11%), ainsi qu'avec l'âge ou la présence de facteurs de risque (DT2, obésité, élévation des transaminases). La prévalence de la MASH est estimée à 6% (2,6% pour la MASH avec fibrose>F3).

Selon le laboratoire, devant la rareté des données épidémiologiques sur la MASLD et la MASH, la cohorte CONSTANCES a été considérée comme la source la plus fiable à ce jour. Selon l'étude NASHCO<sup>11</sup>, la MASLD concernerait 18,3 % de français (soit environ 9,8 millions de personnes sur 52,9 millions d'adultes). Sur la base d'une modélisation<sup>12</sup>, le laboratoire estime qu'il y aurait environ 2,2 millions de patients atteints de MASH en France dont 500 000 patients au stade de fibrose modérée ou avancée (fibroses au stade F2 ou F3).

Compte tenu du caractère silencieux de la maladie, et du faible taux de diagnostic associé<sup>13</sup>, la population cible rejointe devrait être moindre (de l'ordre de 70 000 patients diagnostiqués selon le laboratoire). Néanmoins, les experts indiquent une augmentation attendue de la prévalence.

**La population cible est estimée au maximum à 500 000 patients.**

**Il convient de prendre en compte le faible taux de diagnostic, et le fait que la prévalence de la MASH est susceptible d'augmenter sensiblement dans les prochaines années.**

<sup>11</sup> Nabi O, et al. Comorbidities Are Associated with Fibrosis in NAFLD Subjects: A Nationwide Study (NASH-CO Study). Dig Dis Sci 2022 ;67 :2584\_93.

<sup>12</sup> Wallace C et al. Modeling the health and economic impact of pharmacologic therapies for MASLD in the United States. J Hepatol 2025;83:21-30.

<sup>13</sup> Lazarus JV et al. A call for doubling the diagnostic rate of at-risk metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Lancet 2025 2025;54 :1-9.

## 5.6 Demande de données

L'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), une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo.	31 mars 2028

**La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours et planifiées dans le cadre de l'AMM conditionnelle octroyée par l'EMA. La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.**

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

### → Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour REZDIFFRA (resmétirom) dans cette indication.

Dans la mesure où les critères d'éligibilité au médicament nécessitent 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 spécialisés en hépato-gastro-entérologie, aux médecins spécialistes en endocrinologie diabétologie et en nutrition.

Par ailleurs, pour ne pas exposer inutilement et au long cours les patients non répondeurs, et en raison d'un 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.

REZDIFFRA 60 mg, 80 mg et 100 mg, 22 avril 2026

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)