

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-471/V1/27072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de resmetirom (Rezdiffra®), en combinación con la dieta y el ejercicio, para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada

Fecha de publicación: 27 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Resmetirom (Rezdiffra®)	3
Farmacología (13)	3
Poblaciones especiales	4
Eficacia	4
Resultados del estudio pivotal (11,13,14)	6
Estudios de soporte (11)	7
Seguridad (11,13)	8
Poblaciones especiales	10
Discusión	10
Conclusión	14
Grupo de expertos	15
Anexo	16
Referencias	20

Introducción

La esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) se caracteriza por la presencia de rasgos histológicos de daño hepatocelular (degeneración en balón o “balonizante”) e inflamación lobulillar junto con al menos un rasgo cardiometabólico, en ausencia de un consumo significativo de alcohol u otras causas secundarias de esteatosis. Esta patología está incluida en el espectro de la esteatosis hepática metabólica (o MASLD, por sus siglas en inglés), enfermedad compleja y multisistémica que engloba la esteatosis hepática simple y la MASH, hasta la cirrosis y el hepatocarcinoma (1,2). Desde su primera descripción en los años 80 de siglo pasado, su denominación ha ido

evolucionando hasta la terminología actual para reflejar una definición en positivo en lugar de un diagnóstico por exclusión. La denominación de MASH sustituye a la “esteatohepatitis no alcohólica” (o NASH, por sus siglas en inglés) y la MASLD a la “enfermedad por hígado graso no alcohólico” (o NAFLD, por sus siglas en inglés) (3,4).

A medida que la MASH progresa, la fibrosis puede derivar en cirrosis y sus complicaciones asociadas, como descompensación hepática, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC), siendo una de las principales indicaciones para el trasplante de hígado en muchos países occidentales. La progresión de la enfermedad hepática está ligada a la severidad de la fibrosis, a la presencia y gravedad de la disfunción metabólica asociada y de la adiposidad (especialmente grasa visceral), los cuales también aumentan el riesgo de presentar complicaciones extrahepáticas. Asimismo, la presencia de fibrosis clínicamente significativa ($\geq F2$) es un predictor fundamental de progresión a cirrosis, descompensación hepática y CHC (1, 2).

Las complicaciones extrahepáticas de MASLD resultan en un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares (la principal causa de mortalidad en MASLD), insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, diabetes de nueva aparición, enfermedad renal crónica y determinados cánceres extrahepáticos, como los gastrointestinales (GI). La MASH y las enfermedades cardiovasculares comparten múltiples factores de riesgo cardiometabólico, entre ellos la obesidad, la diabetes tipo 2 (DM2), el síndrome metabólico, la hipertensión, la dislipidemia y la enfermedad renal crónica (ERC) (2).

MASLD constituye hoy la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica, con una prevalencia global estimada que supera el 30–38% de la población adulta, con variaciones regionales que sitúan la prevalencia en Europa Occidental en 25,1%. Se estima que la prevalencia mundial del MASLD alcanzará el 55,4 % para 2040. En cuanto a la prevalencia de MASH, se estima que entre 20-50% de pacientes con MASLD tienen MASH, lo cual sitúa la prevalencia global de MASH entre 6%-25% (6). La prevalencia de MASLD es mayor entre las personas con obesidad que en la población general. Se estima que alrededor del 34 % de las personas con obesidad padecen MASH. De igual forma, los datos globales indican que alrededor del 68 % de personas con DM2 padecen MASH, y el 41 % presenta fibrosis hepática significativa (5, 7).

No se dispone de datos precisos sobre la prevalencia en nuestro país de MASLD. En un estudio retrospectivo realizado a partir de dos bases de datos españolas (la cohorte ETHON [n=12246] con datos de fibrosis basados en elastografía y una cohorte NASH contemporánea [n=501], con datos de fibrosis a partir de biopsias) se calculó una prevalencia estimada de NAFLD de 3,21 % y de NASH con fibrosis F2-F4 de 2,03% (8). En otro estudio realizado a partir de la revisión retrospectiva de registros electrónicos, de los que se extrajo los diagnósticos codificados, la prevalencia de MASLD y MASH se estimó en 2,22% y 2,17%, respectivamente. No obstante, los autores reconocen que estas cifras pueden estar infraestimadas debido a una posible infra-codificación o una clasificación errónea de diagnósticos (9). Otros autores coinciden también en la infraestimación de la prevalencia de MASLD en nuestro país. En la guía multidisciplinar para el manejo de MASLD, de publicación reciente, los autores resaltan que, considerando la íntima relación patogénica de DM2/obesidad y MASLD, así como la prevalencia de estas patologías en población española, la prevalencia de MASLD podría situarse entre el 5-10%. (4)

El objetivo terapéutico a largo plazo en MASH/MASLD consiste en prevenir y/o retrasar la progresión de la fibrosis, mediante la resolución de la esteatohepatitis, así como reducir las complicaciones cardiometabólicas asociadas, lo cual requiere un abordaje multidisciplinar. Los cambios en el estilo de vida son la piedra angular del manejo clínico. Una dieta de mejor calidad con restricción calórica y ejercicio, con la consiguiente pérdida de peso, mejoran los biomarcadores de MASDL. Se ha descrito que una pérdida de peso de $\geq 5\%$ puede reducir esteatosis, de $\geq 7-10\%$ mejoraría la inflamación y $\geq 10\%$ podría revertir la fibrosis, si bien solo una baja proporción de pacientes logra y mantiene pérdidas de peso de $\geq 10\%$ solo con modificaciones en el estilo de vida. En personas con obesidad que no logran pérdidas de peso $\geq 5\%$, puede ser necesario instaurar tratamiento específico anti-obesidad, como los agonistas del receptor del GLP-1 o del receptor GLP-1/GIP, así como procedimientos bariátricos. Cabe matizar que el acceso a estos medicamentos en el sistema sanitario público en España es actualmente limitado y que la cirugía bariátrica constituye una alternativa

terapéutica en pacientes seleccionados, generalmente con obesidad grave ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades asociadas).

En cuanto al abordaje farmacológico de la MASH, clásicamente se enfocaba en el tratamiento de las comorbilidades cardiometabólicas asociadas, (p.ej., usando metformina y pioglitazona para la resistencia a la insulina, agonistas de incretinas [en obesidad y DM2], o estatinas [en dislipemia]). (1,9,10) Algunos de estos tratamientos se han usado fuera de indicación para el tratamiento de la MASLD/MASH, en particular en pacientes con DM2 y/u obesidad coexistentes. La mayoría de ellos (p.ej., estatinas, metformina) no han demostrado un beneficio histológico significativo, especialmente en términos de mejoría de la fibrosis hepática ni en la resolución de la esteatohepatitis (1). Para los agonistas del receptor del GLP1, como semaglutida, los efectos observados a nivel cardiometabólico y hepático dieron lugar a la hipótesis de un potencial beneficio en MASH.

Recientemente se han aprobado en Europa dos medicamentos para el tratamiento de MASH con fibrosis F2 o F3, junto con dieta y ejercicio, el resmetirom (objeto de este informe), un agonista parcial del receptor beta de la hormona tiroidea ($\text{THR-}\beta$) y la semaglutida (Kayshild®), un análogo de GLP-1 que actúa como agonista para su receptor (11, 12). Las opciones de tratamiento con sus características principales pueden encontrarse en la tabla A1 del Anexo.

Resmetirom (Rezdiffra®)

Resmetirom, en combinación con la dieta y el ejercicio, está indicado para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3) (13).

Resmetirom está disponible en comprimidos recubiertos con película de 60mg, 80mg y 100mg. Se administra vía oral y su posología se basa en el peso corporal del paciente:

- $< 100 \text{ kg}$, la dosis recomendada es de 80 mg/24h .
- $\geq 100 \text{ kg}$, la dosis recomendada es de 100 mg/24h .

No se recomienda el uso concomitante de resmetirom con inhibidores potentes de CYP2C8 y si se utiliza concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP2C8, la dosis de resmetirom debe reducirse en 20 mg/día , hasta 80 mg/día o 60 mg/día .

Ha recibido una autorización condicional de comercialización, lo que significa que se espera obtener más evidencia sobre el medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) revisará la evidencia nueva y se actualizará la ficha técnica según sea necesario (13).

Farmacología (13)

Resmetirom es un agonista parcial del receptor beta de la hormona tiroidea ($\text{THR-}\beta$) dirigido al hígado. La estimulación del $\text{THR-}\beta$ en el hígado mejora la función mitocondrial y el metabolismo lipídico (con reducción de niveles de colesterol-LDL, apolipoproteína B, lipoproteína (a) y TG) y aumenta la β -oxidación de los ácidos grasos, reduciendo así la grasa hepática lipotóxica (medida mediante resonancia magnética con densidad de protones [MRI-PDFF]), la inflamación y la fibrosis hepática. Otros parámetros farmacodinámicos observados son la disminución de la prohormona FT4 (por aumento de conversión intrahepática de FT4 a T3 activa) y el aumento de la globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG).

El tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es de aprox. 4 horas tras dosis repetidas 80 mg o 100 mg de resmetirom. Presenta una alta tasa de unión a proteínas plasmáticas ($>99\%$).

El resmetirom se metaboliza parcialmente por la CYP2C8 y es un sustrato de transportadores OATP1B1, OATP1B3 y BCRP. Según un análisis farmacocinético poblacional, en pacientes con MASH y fibrosis en estadio F2/F3, la mediana de la semivida plasmática terminal del resmetirom es 4,5 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de resmetirom no se altera en los pacientes con cirrosis MASH e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) en comparación con los pacientes con MASH no cirrótica. Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a resmetirom en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AUC +303%, Cmax +196%) y grave (AUC +2350%, Cmax +919%), en comparación con las personas con función hepática normal, tras la administración repetida de 80 mg durante 6 días.

No se recomienda el uso de resmetirom en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave.

Insuficiencia renal

La excreción renal es una vía de eliminación menor de resmetirom. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, el aumento de la exposición se encuentra dentro de la variabilidad esperada de la exposición y no se ha asociado a alteraciones clínicas relevantes.

Otras poblaciones especiales

La farmacocinética del resmetirom no se vio afectada por la edad (< 65 años y ≥ 65 años), el sexo ni la raza. Los resultados del modelo PK de la población sugieren una eliminación más rápida del resmetirom en pacientes con mayor peso corporal.

No se recomienda ajustar la dosis de resmetirom en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Eficacia

La eficacia de resmetirom en la indicación aprobada se ha evaluado en el ensayo pivotal MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), un estudio fase III, doble-ciego, aleatorizado, con tres grupos de tratamiento, y controlado con placebo.

Diseño del estudio pivotal (11,13,14)

El estudio MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH) es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con MASH con fibrosis hepática, que actualmente sigue en marcha. Los resultados que han dado lugar a la autorización proceden del análisis intermedio preespecificado, el cual incluía a todos los pacientes tratados al menos 1 año. La duración total prevista de estudio es de 54 meses y sus resultados finales se esperan para 2029.

Población del estudio

Los pacientes del estudio debían presentar al menos 3 de los 5 factores de riesgo de la definición de síndrome metabólico de la Fundación Internacional de Diabetes (circunferencia abdominal, índice de masa corporal [IMC], dislipidemia, hipertensión arterial y DM2). Se excluyó el consumo de alcohol, limitado a un máximo de 2 bebidas alcohólicas/día en hombres y 1,5 bebidas/día en mujeres. Asimismo, los participantes debían tener una elastografía de transición (FibroScan®) ≥8,5 kPa y un parámetro de atenuación controlada (CAP, por sus siglas en inglés) ≥280 dB/m, así como una biopsia hepática previa de <2 años que mostrara fibrosis en estadio 1B, F2 o F3 con MASH, aunque la indicación aprobada incluye a pacientes con F2-F3. (13)

Tratamientos

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) a recibir resmetirom de 80mg, 100mg o un placebo, administrados por vía oral una vez al día por la mañana durante un máximo de 54 meses. Tanto los pacientes participantes como el personal del centro que administró el fármaco y realizó las evaluaciones clínicas desconocían la asignación individual del tratamiento (resmetirom o placebo).

Variables

Las dos variables primarias del análisis de 52 semanas midieron los efectos de resmetirom frente al placebo y se evaluaron mediante las siguientes 2 variables compuestas:

- El porcentaje de pacientes con resolución de NASH asociada a una reducción de ≥ 2 puntos en la puntuación de actividad del NAFLD (NAS) y sin empeoramiento de la fibrosis por biopsia hepática. La resolución se definió como puntuación de degeneración en balón=0, inflamación lobular = 0-1.
- La mejoría histológica con respecto a la base de referencia demostrada por una mejora de ≥ 1 punto en la fibrosis (sistema de la red de investigación clínica NASH) por biopsia hepática sin empeoramiento de la NAS (total de tres componentes NAS: degeneración en balón, inflamación y esteatosis).

Las muestras de biopsia fueron evaluadas de forma centralizada por dos patólogos expertos independientes para determinar la puntuación de actividad de la NASH y el estadio de fibrosis (según los criterios de la Red de Investigación Clínica de la NASH). Los patólogos eran ciegos para la asignación a los grupos del ensayo, las características de los pacientes y las evaluaciones del otro patólogo.

Se estableció como variable secundaria clave la reducción del LDL-c a la semana 24. Entre otras variables secundarias se incluyeron variables lipídicas (ApoB, triglicéridos y Lp(a)), variables histológicas, evaluaciones basadas en Fibroscan® de la rigidez hepática y CAP, biomarcadores convencionales como las transaminasas, biomarcadores específicos relacionados con la fibrosis (ELF, del inglés “Enhanced Liver Fibrosis” o prueba mejorada de fibrosis hepática), biomarcadores generales de daño hepático (como CK-18), parámetros por elastografía y parámetros de imagen (MRI-PDFF) para la evaluación de la grasa y la fibrosis hepática. Como variable exploratoria se incluyó la evaluación de las dos variables principales compuestas en pacientes con fibrosis F2/F3 en el basal. (Tabla A3)

Métodos estadísticos (11,14)

La aleatorización se estratificó en función de la presencia de DM2 y el estadio de fibrosis basal.

Se definieron varias poblaciones de análisis, siendo las siguientes relevantes para la valoración de la eficacia a la semana 52:

- La población total tratada, que incluía a todos los pacientes (F1-F3) aleatorizados que habían recibido tratamiento;
- La población por intención de tratar modificada (mITT) de la semana 52, que consistía en todos los pacientes con fibrosis F2/F3 aleatorizados hasta el 31 de julio de 2021;
- La población mITT de la semana 52 con biopsia hepática, que consistía en un subgrupo de la anterior que disponía de biopsia hepática para el análisis intermedio previsto.

La población mITT de la semana 52 se utilizó para todos los análisis de eficacia de la semana 52 no basados en biopsias hepáticas. Para las variables basadas en biopsias hepáticas, incluidas las dos variables primarias compuestas, se empleó la población mITT de la semana 52 con biopsia hepática.

Se estimó un tamaño muestral de al menos 780 pacientes, lo que concedió una potencia estadística $> 90\%$ para detectar una diferencia de cada dosis de resmetirom frente placebo, suponiendo que la resolución de NASH sin empeoramiento

de la fibrosis ocurriría en el 7,2 % de los pacientes que recibieron placebo y en el 19,8 % de los que recibieron resmetirom, y que la mejoría de la fibrosis en ≥ 1 estadio sin empeoramiento de la puntuación de actividad de la NASH ocurriría en el 14% de los pacientes que recibieron placebo y en el 26 % de los que recibieron resmetirom. No se planificaron comparaciones entre los dos grupos de dosis de resmetirom.

El análisis estadístico principal utilizó el test de Cochran-Mantel-Haenszel para determinar la respuesta en las variables basadas en biopsias. Se consideró que los pacientes sin biopsia no habían tenido respuesta. La discrepancia entre los dos patólogos independientes se incorporó a un modelo estadístico de Cochran-Mantel-Haenszel que otorgaba crédito parcial a los casos en los que los patólogos no coincidían en el estado de respuesta.

La multiplicidad se controló mediante el método ponderado de Bonferroni ($\alpha = 0,04$ en la semana 52 y $\alpha = 0,01$ en el mes 54).

Resultados del estudio pivotal (11,13,14)

Características basales:

La indicación aprobada se basa en los resultados de los pacientes con fibrosis F2 o F3 en el momento de la inclusión. El análisis de las 52 semanas incluyó 917 pacientes con fibrosis F2 o F3 que recibieron resmetirom 80 mg ($n = 306$), resmetirom 100 mg ($n = 308$) o placebo ($n = 303$), junto con asesoramiento sobre el estilo de vida en relación con la dieta y el ejercicio. Los pacientes recibieron dosis estables de medicamentos para sus comorbilidades (diabetes, dislipidemia e hipertensión). Los pacientes se estratificaron en función del estado basal de DM 2 (presente/ausente) y del estadio de fibrosis. La edad media (con desviación estándar, DE) en la población mITT de la semana 52 fue de 57 (11) años. El 25 % de los pacientes eran mayores de 65 años y el 2 % tenían 75 años o más. En total, el 56 % eran mujeres, el 21 % era de origen hispano y el 89 % de raza blanca. El IMC medio era de 36 (7) kg/m² y el peso corporal medio fue de 101 (23) kg. En la tabla A2 se muestran las características basales de la enfermedad y de la comorbilidad.

Resultados principales de eficacia

A las 52 semanas de tratamiento (en la población mITT semana 52 con biopsia), 26%, 30% y 10% de pacientes de los grupos resmetirom 80mg, resmetirom 100mg y placebo, respectivamente, lograron la resolución de NASH sin empeoramiento de la fibrosis, siendo las diferencias frente a placebo: 16% (IC95% 11-22; $p < 0,0001$) para la dosis de 80mg y 21% (IC95% 15-26; $p < 0,0001$), para la dosis de 100mg. Respecto a la otra variable principal compuesta, 27%, 29% y 17% de pacientes asignados a resmetirom 80mg, resmetirom 100mg y placebo lograron la mejoría de la fibrosis en al menos un estadio, siendo las diferencias frente a placebo: 9 % (IC95 4-15; $p = 0,0017$) y 12% (IC95% 6-18; $p < 0,0001$), respectivamente. (Tabla A3) Las dos dosis de resmetirom demostraron la superioridad frente al placebo en la resolución de NASH y una mejora de la fibrosis en 1 estadio (variables principales compuestas).

Los análisis de sensibilidad realizados mostraron que la resolución de la NASH y la mejoría de la fibrosis fueron consistentes independientemente de la edad, el sexo, el estado de diabetes y el estadio inicial de la fibrosis. (13) La resolución de la NASH y la mejora de la fibrosis (variable combinada) y la reducción en dos estadios de la fibrosis también mejoraron con ambas dosis de resmetirom (41,3%-44,6%) en comparación con el placebo (21,7%), siendo las diferencias estadísticamente significativas.

En general, los resultados de las variables secundarias fueron favorables para resmetirom 100 mg y 80 mg en comparación con placebo. (Tabla A3) En cuanto a las cifras de las enzimas hepáticas, desde la semana 12 se observaron descensos con respecto al basal en los pacientes tratados con resmetirom en comparación con los tratados con placebo, que siguieron disminuyendo hasta las 52 semanas. En el subgrupo de pacientes con cifras de alanina aminotransferasa (ALT) con valores basales >30 U/L, los porcentajes medios de cambio en niveles de ALT fueron -23%, -31% y -5% para resmetirom 80mg, resmetirom 100mg y placebo, respectivamente; las diferencias frente a placebo fueron de -18%

(IC95% -26, -10) para la dosis de 80mg y -26% (IC95% -34, -18) para la dosis de 100mg. Para los niveles de AST, los porcentajes medios de cambio fueron: -21%, -26% y -2% (diferencias frente a placebo: -19% [IC95% -27, -11] para la dosis de 80mg y -24% [IC95% -33, -16] para la dosis de 100mg). Para los niveles de GGT, los porcentajes medios de cambio fueron -27%, -34% y +1% (diferencia frente a placebo: -28% [-IC95% 37, -19] para la dosis de 80mg y -35% [IC95% -45, -26] para la dosis de 100mg). (11)

Se observaron reducciones de los niveles de LDL-C a la semana 24, respecto al basal, en los tratados con resmetirom y en ningún paciente del grupo placebo (diferencias con placebo: -14% [IC95% -18, -10] y -19% [IC95% -23, -16], para las dosis de 80mg y 100mg, respectivamente). También se observaron reducciones numéricas a la semana 24 a favor de resmetirom en apolipoproteína B, triglicéridos y lipoproteína(a).

La fracción de grasa hepática, medida por MRI-PDFF, mejoró en los pacientes tratados con resmetirom, en comparación con placebo: -33,5% (DE 2,5), -47,5% (DE 2,5); y -6,8% (DE 2,5). Para los biomarcadores relacionados con la actividad inflamatoria, el daño hepatocelular y la fibrosis hepática (p.ej., CK-18, puntuación ELF), también se observaron mayores mejorías significativas (del basal a la semana 52) en pacientes tratados con resmetirom, en comparación con los tratados con placebo. (11)

Los análisis de los resultados de calidad de vida (QOL, por sus siglas en inglés) mostraron que, en general, las respuestas basales a estos cuestionarios fueron consistentes en los tres grupos de tratamiento. No se observaron cambios relevantes entre el inicio del estudio y la semana 52 en ninguno de los grupos de tratamiento farmacológico, incluido el placebo, ni en los diferentes subgrupos de pacientes. (13)

Estudios de soporte (11)

Se incluyen dos estudios de soporte en la solicitud: el estudio MGL-3196-14 y el estudio MGL-3196-18 (se presentó un análisis intermedio). Ambos estudios de apoyo incluyeron una población diferente a la del estudio pivotal por lo que su aplicabilidad es limitada.

Estudio MGL-3196-14

Este estudio fue un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 52 semanas de duración, cuyo objetivo era evaluar la seguridad y los biomarcadores del resmetirom en pacientes con NASH. Los pacientes se aleatorizaron a cuatro grupos de tratamiento, uno de los cuales recibía placebo, y otro con resmetirom de 80 y 100 mg, respectivamente. Si bien estos tratamientos se realizaron a doble ciego, el cuarto grupo de aleatorización consistió en un tratamiento abierto con resmetirom de 100 mg. Además, había un quinto grupo de tratamiento abierto con resmetirom de 80mg en el que incluyeron pacientes con cirrosis compensada por (Child Pugh-A). La eficacia se evaluó como objetivos secundarios (cambio porcentual con respecto a la base de referencia (CFB) en LDL-C, apolipoproteína B, MRI-PDFF (semana 16), triglicéridos (en aquellos con triglicéridos basales superiores a 150 mg/dl; semana 24), CAP (semana 52) y elastografía transitoria controlada (VCTE) basados en FibroScan®). Los pacientes se aleatorizaron en cuatro grupos de tratamiento: 3 grupos con enmascaramiento doble ciego (placebo, resmetirom 80 y 100 mg), un grupo asignado a tratamiento abierto con resmetirom 100 mg. La aleatorización al grupo abierto se interrumpió el 1 de julio de 2021 y a partir de ese momento los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) a los tres grupos doble ciego. En total, se incluyeron 972 pacientes en los tres grupos doble ciego (resmetirom 100 mg [n=325], resmetirom 80 mg [n=327] o placebo [n=320]) y 171 pacientes se incluyeron en el brazo de tratamiento en abierto con resmetirom 100 mg y 180 pacientes se incluyeron en el brazo de tratamiento abierto con resmetirom 80 mg en pacientes con cirrosis compensada. Los resultados de las variables secundarias "clave" favorecieron numéricamente a resmetirom en ambos grupos.

Estudio MGL-3196-18

El estudio MGL-3196-18 es un estudio de tratamiento activo en curso, con una duración de 52 semanas, que incluye un período de tratamiento de 52 semanas y un período de seguimiento de 4 semanas. El estudio está diseñado para incluir a 700 pacientes con MASH con el objetivo de evaluar la seguridad y la tolerabilidad de resmetirom, proporcionando hasta 2 años de datos de seguridad. El ensayo está en marcha y se estima que finalizará en 2026. Se trata principalmente de un estudio de extensión para pacientes que completaron el estudio MGL-3196-14 y otros estudios.

Este estudio proporciona evidencia de eficacia muy limitada ya que la mayoría de las evaluaciones de eficacia presentadas fueron a corto plazo, p.ej., a la semana 12 o la semana 28, o realizadas en un subgrupo de pacientes, como la evaluación de las enzimas hepáticas en pacientes con elevaciones basales de ALT ≥ 30 U/L. En cuanto a los parámetros lipídicos séricos, se observaron reducciones consistentes del colesterol total, el LDL-C y pequeños aumentos generales del HDL-C. Se observaron disminuciones en los niveles de ALT, AST y GGT desde el inicio hasta la semana 12 de extensión, que también fueron evidentes en la semana 28 de extensión en todos los grupos de pacientes.

Seguridad (11,13)

La seguridad de resmetirom en MASH procede fundamentalmente de los estudios de fase 3, el estudio pivotal MAESTRO-NASH (MGL-3196-11) y el estudio de soporte MAESTRO-NAFLD-1 (MGL-3196-14).

En el estudio pivotal, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para resmetirom (ambas dosis) que en placebo fueron la diarrea (28,8% vs. 14,2%), las náuseas (17,7% vs. 9,7%) y el prurito (7,3% vs. 4,5%). (Tabla A4) Las náuseas y diarreas fueron predominantemente de carácter leve-moderado, de inicio temprano y con resolución a las 3-4 semanas tras el inicio del tratamiento.

El motivo de interrupción del tratamiento más frecuente en todos los grupos de tratamiento del estudio pivotal fue la retirada por decisión del participante (6,3%), seguido de eventos adversos (3,6%) y pérdida de seguimiento (2,8%). Las alteraciones GI (diarrea y náuseas) fueron el tipo de evento adverso más frecuente que llevó a la interrupción del tratamiento con resmetirom. (Tabla A4)

La mayoría de los eventos notificados fueron de intensidad leve-moderada. Los eventos de intensidad graves notificados se distribuyeron de forma equilibrada entre los grupos de tratamiento (13,4%, 14,6% y 16,2%, para resmetirom 80mg, 100mg y placebo, respectivamente). (13)

En el desarrollo clínico de resmetirom, se observó un desequilibrio en cuanto a los eventos adversos con desenlace fatal, con 10 notificados en pacientes tratados con resmetirom frente a un solo paciente que recibió placebo, incluyendo dos eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés). Estos datos proceden de un análisis agrupado de seguridad de todos los estudios del desarrollo clínico (>1800 pacientes tratados). Ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento del estudio. (13)

El perfil de eventos observado en el estudio MAESTRO-NAFLD-1 fue similar al del estudio pivotal.

Durante el desarrollo clínico de resmetirom se identificaron varios eventos de especial interés, como los GI (diarrea y náusea), las alteraciones hepáticas, las alteraciones de la función tiroidea, los eventos biliares, MACE, el prurito, las fracturas, las alteraciones renales y las neoplasias. (11,13) A continuación, se presenta un breve resumen de las características generales de estos eventos. (13)

Diarrea y náuseas

Los episodios de diarrea se produjeron generalmente al inicio del tratamiento, con una intensidad leve- moderada y de resolución espontánea, con una mediana de tiempo hasta la resolución completa de 3 a 4 semanas. La recurrencia de

al menos un episodio fue más frecuente en los tratados con resmetirom, siendo las recurrencias de >3 episodios infrecuentes.

Las náuseas se produjeron al inicio del tratamiento, con intensidad de leves a moderadas, siendo más frecuentes en mujeres.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se observaron elevaciones de los niveles medios de ALT y de AST en las primeras 4 semanas desde el inicio del tratamiento con resmetirom, las cuales fueron más frecuentes en los pacientes con tratamiento concomitante con estatinas, siendo en general de intensidad leve y < a 1,5 veces el valor basal. Los niveles volvieron a las cifras basales alrededor de las 8 semanas desde el inicio del tratamiento.

En los dos estudios de fase 3, 4 casos de hepatotoxicidad se adjudicaron como posible “hepatotoxicidad inducida por fármacos” (DILI, por sus siglas en inglés), todos ellos notificados en pacientes tratados con resmetirom. Un comité de adjudicación independiente clasificó los 4 casos de hepatotoxicidad como posibles casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos (el término “posible” implica una probabilidad del 25–49% de relación causal con el fármaco). No se identificaron casos clasificados como “probables” o “altamente probables” (que tendrían una probabilidad $\geq 50\%$). Uno de los casos, un paciente del estudio MAESTRO-NAFLD-1 del grupo tratado con resmetirom 80 mg, cumplió los criterios de la ley de Hy's.

Pruebas de la función tiroidea

Se observó una disminución media de los niveles de prohormona T4 libre (FT4) del 2 %, 13 % y 17 % a los 12 meses en los pacientes tratados con placebo, con resmetirom 80 mg una vez al día y con resmetirom 100 mg una vez al día, respectivamente, con cambios mínimos en la hormona activa T3 o en la TSH. No se observaron hallazgos clínicos asociados a disminuciones de FT4. (13)

Alteraciones biliares

En los estudios de fase 3, la incidencia de colelitiasis y colecistitis de nueva aparición fue mayor en los grupos de tratados con resmetirom que en placebo (31 pacientes frente a 1 y 7 frente a 1, respectivamente). Asimismo, se reportaron 6 casos de pancreatitis obstructiva en los tratados con resmetirom frente a 1 caso en el grupo placebo. Sin embargo, las tasas de incidencia ajustadas por exposición fueron < 1/100 pacientes-año. (13)

MACE

La incidencia de MACE, evaluados por el comité de adjudicación CV, fue baja y no se observaron diferencias sustanciales en incidencia entre los grupos de tratamiento. Dos de los MACE tuvieron un desenlace mortal, aunque no se consideraron relacionados con el tratamiento.

Otros eventos de especial interés

En los estudios de fase 3 no se notificaron cambios en la densidad ósea de los participantes, incluyendo las mujeres posmenopáusicas.

En dichos estudios se notificaron 3 casos de hepatocarcinoma, 2 de los cuales se consideraron preexistentes o no emergentes con el tratamiento.

El prurito se notificó en más pacientes tratados con resmetirom que con placebo (8,1%, 11,5% y 6,9%, para la dosis de 80mg, la de 100mg y placebo, respectivamente).

Se observaron 3 casos de pancreatitis obstructiva, ocurridos en pacientes tratados con resmetirom 100mg, y 4 casos de quistes pancreáticos, reportados en pacientes tratados con resmetirom 80mg. No ocurrieron eventos de estos dos tipos en el grupo placebo.

Finalmente, no se observaron alteraciones renales relevantes en los estudios fase 3.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (13)

De los 1 794 pacientes con MASH en estudios clínicos de resmetirom que recibieron la dosis recomendada (80 mg o 100 mg), 440 (25 %) eran 65 años o más y 54 (3 %) tenían 75 años o más. Las tasas de abandono en pacientes de más de 65 años de edad en el estudio MAESTRO-NASH fueron mayores con 100 mg que con 80 mg.

Pacientes con cirrosis o disfunción hepática (MAESTRO-NAFLD-1 (11))

Se presentaron datos de seguridad en 161 pacientes con cirrosis NASH/MASH compensada (Child-Pugh-A) que completaron 52 semanas de tratamiento con resmetirom en el brazo abierto del estudio MGL-3196-14. Con excepción del prurito, que fue más frecuente en los tratados con resmetirom, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento combinados de resmetirom 80 mg y 100 mg frente a placebo en otros eventos notificados con frecuencia. Se notificó un evento de hepatotoxicidad adjudicado como posible evento de hepatotoxicidad inducida por fármacos y un evento cardiovascular adverso mayor (MACE) adjudicado. En 4 pacientes, se notificó hipotiroidismo. En 3 pacientes, se ajustó la dosis debido a la disminución de los niveles de FT4.

Discusión

La MASLD es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en la actualidad. La MASH es una entidad clínica englobada en la misma que se caracteriza por la presencia de hallazgos histológicos (daño hepatocelular e inflamación lobular) y al menos un factor cardiometabólico, en ausencia de otras causas secundarias de esteatosis.

La historia natural de estas patologías se caracteriza por una progresión variable hacia fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular, impulsada por la disfunción metabólica y la presencia de adiposidad asociadas a la MASH. Las principales guías farmacológicas señalan la necesidad de un abordaje multidisciplinar con el tratamiento de las comorbilidades asociadas a MASH/MASLD y que condicionan la progresión de la fibrosis hepática como son la diabetes, y la obesidad.

La eficacia de resmetirom en el tratamiento de MASH se basa fundamentalmente en el estudio pivotal MAESTRO-NASH, un ensayo fase 3, doble ciego, aleatorizado (1:1:1) y controlado con placebo en el que se incluyeron 2 dosis de resmetirom (80mg y 100mg). La estratificación se realizó en función de la presencia de DM2 y del grado de fibrosis hepática. La comparación frente a placebo se ha considerado adecuada regulatoriamente en una patología que carecía de tratamientos autorizados específicamente. Este ensayo sigue en marcha actualmente y tiene una duración prevista del seguimiento de 54 meses (finalización está prevista para 2029). La presente indicación se ha basado en los resultados del análisis intermedio a 52 semanas.

Los criterios de inclusión del estudio permitían la inclusión de pacientes con un menor grado de fibrosis (FIB), por lo que en la población global de estudio se incluyeron aprox. 6% pacientes con FIB. (12) La pertinencia de tratar pacientes con fibrosis leve se discutió durante la evaluación, ya que estos pacientes habitualmente se tratan satisfactoriamente con modificaciones del estilo de vida y, en base a la evidencia actual, no cumplen criterios para recibir tratamiento farmacológico. Finalmente, y considerando la evidencia limitada generada para pacientes con un menor grado de fibrosis y que, de acuerdo con la evidencia disponible, la correlación entre los desenlaces hepáticos clínicamente relevantes y la fibrosis es más robusta a partir de estadios moderados (F2-F4), la indicación aprobada se basa en los

resultados de los pacientes con fibrosis F2 o F3 en el momento de la inclusión y la indicación se ha restringido a dicha población.

Se incluyeron un total de 917 pacientes con F2/F3 en la población principal del análisis de eficacia a las 52 semanas, 306 recibieron resmetirom 80mg, 308 resmetirom 100mg y 303 placebo. Cabe mencionar que en el contexto del ensayo clínico el diagnóstico de MASH se realizó mediante biopsia hepática, por requisito regulatorio. No obstante, en la práctica clínica habitual la biopsia hepática no suele realizarse de forma rutinaria para establecer el grado de fibrosis y en su lugar se suelen emplear técnicas no invasivas, como la elastografía de transición (Fibroscan®)

Los pacientes del subgrupo con F2 o F3 incluidos en el ensayo se consideran representativos de la población diana y de una población candidata a recibir tratamiento farmacológico según los consensos/guías actuales. Un 25 % de estos pacientes tenían >65 años, una franja de edad que constituye una porción relevante en la población diana. Sin embargo, la representación de pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) fue muy limitada (2%). Si bien desde el punto de vista de eficacia no se esperarían diferencias para los pacientes de edad más avanzada, esto no puede extrapolarse para el perfil de seguridad, que a priori sí podría ser menos favorable en los pacientes con más edad que en la población estudiada en el ensayo clínico pivotal. Esta incertidumbre se ha incluido en el plan de gestión de riesgos del producto, como información faltante, y se le hará seguimiento en el periodo post-comercial.

El objetivo principal de eficacia del estudio, la reducción de la actividad de la enfermedad se ha demostrado en base a 2 variables principales compuestas conformadas por parámetros histológicos, la resolución de la NASH/MASH sin empeoramiento de la fibrosis y la mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de la NASH/MASH. Sin embargo, desde una perspectiva regulatoria, se considera que para estas variables compuestas no se ha documentado una correlación robusta con los eventos hepáticos relevantes (eventos de descompensación hepática, trasplante de hígado y muerte) en condiciones de tratamiento farmacológico. A esto se añade que la forma en la que se ha realizado la valoración de la histología en el estudio no es la habitual, ya que no se exigía que los dos evaluadores independientes llegasen a un acuerdo, si no que se puntuaba parcialmente cuando había discordancia entre sus evaluaciones. Asimismo, durante el estudio se realizaron cambios relevantes al protocolo y al plan de análisis estadístico, principalmente para refinar la definición de algunas variables o para acomodar la intersección de la pandemia COVID-19. Estos tres aspectos se discutieron en profundidad durante la evaluación por sus potenciales implicaciones en la robustez de los datos generados. Sin embargo, se consideró que el análisis de las variables principales de eficacia relativas a la población F2/F3 no se vio afectado. En todo caso, se espera que los resultados de los estudios en marcha, parte de las obligaciones de eficacia (y seguridad) de la CMA proporcionen claridad adicional sobre estos aspectos. (11,13)

En cuanto a los resultados de eficacia, los cuales proceden de un análisis intermedio del estudio pivotal, un mayor porcentaje de pacientes tratados con resmetirom (ambas dosis) logró la resolución de NASH (26-30%) y una mejora de la fibrosis (27%-29%) en comparación con placebo (10% y 17%, respectivamente), demostrando la superioridad frente al mismo con el rigor estadístico exigido regulatoriamente para solicitudes basadas en un solo ensayo pivotal (valores de $p < 0,0001$ en cada uno de los análisis). El ensayo incluyó una lista extensa de variables secundarias que valoran el efecto de resmetirom en base a parámetros histológicos, analíticos (con reducciones de niveles de c-LDL, apolipoproteína B, lipoproteína (a) y TG), de elastografía e imagen. La mayoría de sus resultados mostraron diferencias numéricas a favor de resmetirom, son consistentes con los resultados principales de eficacia y apoyan la premisa de beneficio. Sin embargo, una limitación a la evidencia proporcionada por las variables secundarias es que proceden de subgrupos de la población principal de eficacia, como por ej., aquellos pacientes que contaban con una biopsia correspondiente a las 52 semanas de tratamiento, lo que restringe su análisis a un subgrupo de la población principal de eficacia, o los que presentaban cifras elevadas de ALT en el momento de la inclusión.

En el caso de las transaminasas, se observaron descensos medios en ALT de -23%, -31% y -5% para resmetirom 80mg, resmetirom 100mg y placebo; para AST fueron de -21%, -26% y -2%; y para GGT -27%, -34% y +1%. Se observaron también mejorías en el perfil lipídico (p.ej., LDLc, TG, apoB). Junto a las mejoras en parámetros bioquímicos se observaron

mejorías (del basal a la semana 52) en biomarcadores de la NASH (p.ej., CK-18, puntuación ELF) y una disminución de la fracción de grasa hepática de -33,5% (DE 2,5), -47,5% (DE 2,5); y -6,8% (DE 2,5), en los tratados con la dosis de 80mg, 100mg y placebo, respectivamente. Por otro lado, resmetirom ha mostrado mejorar la fibrosis, tanto en evitar la progresión como en lograr la reversión de la misma. La mejora en estos parámetros, de la enfermedad sugieren una disminución en la actividad de la enfermedad y dan pie a la posibilidad de beneficio clínico. Sin embargo, no se ha establecido una correlación sólida entre la mejora de estos parámetros y una mejora en la fibrosis, que a día de hoy es el principal factor determinante del pronóstico de la enfermedad, o con una reducción de los eventos hepáticos. La evaluación de estos beneficios clínicos de resmetirom a largo plazo está prevista con los ensayos en curso MAESTRO-NASH y MAESTRO-OUTCOMES.

En cuanto a la seguridad, teniendo en cuenta los datos disponibles en el momento de su autorización, el perfil de seguridad de resmetirom en pacientes con MASH y fibrosis moderada-grave parece ser bien tolerado, con un bajo porcentaje de suspensiones del tratamiento por eventos adversos (7,1-11,1% en los grupos de resmetirom; 5,6% en placebo) y proporción reducida de pacientes abandonando el estudio por motivo de eventos adversos (2,8-7,7% en los grupos de resmetirom; 3,4% placebo). Su perfil de seguridad se caracteriza por la aparición de eventos adversos que son generalmente leves o moderados (aprox. 85%), los más frecuentes de tipo GI (57-61,6% en los grupos de resmetirom; 53,6% en placebo), y manejables mediante monitorización clínica y/o ajustes posológicos. Los eventos más frecuentes fueron la diarrea (24-27% en los grupos de resmetirom frente a 10-15% en placebo) y las náuseas (12%-22% frente a 8-13%). Riesgos identificados con resmetirom que requieren especial atención son la hepatotoxicidad y las alteraciones biliares (colecistitis/colelitiasis), observados más frecuentemente en los grupos tratados con resmetirom (0,2% y 0,3-1,8%, respectivamente) que en placebo (0% y 0,1%, respectivamente), (11) si bien son también considerados generalmente manejables dentro del seguimiento habitual de estos pacientes. Incertidumbres adicionales identificadas durante el desarrollo clínico del producto son la seguridad cardiovascular, la aparición de CHC y la seguridad a largo plazo en población de edad muy avanzada. La seguridad cardiovascular es un aspecto de especial interés, ya que representa la primera causa de mortalidad en pacientes con MASH (2). La incidencia de MACE fue baja y no se observaron diferencias sustanciales en incidencia entre los grupos de tratamiento, aunque 2 de los MACE, ocurridos en pacientes tratados con resmetirom, tuvieron un desenlace mortal, si bien no se consideraron relacionados con el tratamiento. Estos riesgos de especial interés se han incluido en el plan de gestión de riesgos y se están siguiendo en el periodo post-comercial.

Como se ha mencionado previamente, resmetirom ha recibido una autorización condicional de comercialización, en el contexto de una necesidad médica no cubierta, lo que significa que se espera obtener más evidencia sobre el medicamento, en particular en términos de eventos clínicos hepáticos relevantes y de seguridad a largo plazo, en el contexto de una enfermedad crónica que tiene una larga evolución. Esta autorización, que se basa en la premisa de un balance beneficio-riesgo positivo, está sujeta a dos obligaciones específicas que consisten en la presentación de los resultados finales de los estudios pivotal (previsto para marzo de 2029), así como los resultados del estudio MAESTRO-NASH-OUTCOMES/MGL-3196-19 (previsto para marzo de 2028). Éste último estudio tiene el objetivo de evaluar resmetirom en término de eventos clínicos hepáticos en pacientes con NASH y cirrosis compensada (estadio Child-Pugh A). Con ambos estudios se espera completar la caracterización de la eficacia y seguridad a más largo plazo y/o en pacientes con enfermedad hepática más avanzada.

El objetivo terapéutico del tratamiento de la MASLD a largo plazo es prevenir o retrasar la progresión de la fibrosis, así como reducir las complicaciones cardiometabólicas asociadas. Los cambios en el estilo de vida son la piedra angular de su manejo clínico, dando lugar a pérdidas de peso corporal que por sí mismas han demostrado efectos beneficiosos sobre los biomarcadores de MASDL y sobre la esteatohepatitis, dependientes de la proporción de peso corporal perdida. (1) En cuanto al abordaje farmacológico, clásicamente se enfocaba en el tratamiento de las comorbilidades cardiometabólicas asociadas, sobre todo DM2 y obesidad, con un efecto que repercutía indirectamente sobre la MASDL/MASH. Algunos de estos tratamientos se han empleado fuera de indicación para el tratamiento de la

MASLD/MASH, en particular en pacientes con DM2 y/u obesidad. Sin embargo, pocos de ellos tienen datos robustos histológicos sobre su efecto en la fibrosis.

Resmetirom y semaglutida (a dosis de 2,4mg/semana) son los primeros medicamentos aprobados para el tratamiento de la MASH con fibrosis moderada a grave, añadidos a la dieta y ejercicio. Semaglutida, a dosis de 2,4mg/semana ha demostrado su eficacia para esta indicación en un ensayo aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo de 240 semanas de duración (estudio ESSENCE) (12). Las dos variables primarias compuestas fueron la resolución de la esteatohepatitis a las 72 semanas de tratamiento (definida como NAS de 0-1 para la inflamación, 0 para la degeneración balonzante y cualquier valor para la esteatosis) sin empeoramiento de la fibrosis hepática y la mejora de la fibrosis (definida como ≥ 1 grado de mejora en la escala de fibrosis de NASH CRN) sin empeoramiento de la esteatohepatitis. Cabe resaltar que las definiciones histológicas empleadas en este ensayo y el diseño son diferentes a las del ensayo MAESTRO-NASH, ya que los resultados del estudio ESSENCE proceden de un análisis intermedio a 72 semanas en pacientes F2-F3 y los del MAESTRO-NASH a 52 semanas, por lo que es difícil contextualizar los resultados de ambos fármacos.

En su estudio, semaglutida (a dosis de 2,4mg/semana) demostró superioridad en la resolución de NASH (62,9% vs. 34,3%; diferencia con placebo: 28,6 [IC95% 21,1; 36,2]) y mejoría de la fibrosis (36,8% vs. 22,4%; diferencia con placebo: 14,4 [IC95% 7,5; 21,3]). Respecto a la seguridad en MASH, el perfil observado es consistente con el previamente conocido para sus otras indicaciones de la dosis de 2,4mg/semana, siendo sus reacciones adversas más frecuentes las náuseas (36,1% vs. 12,4%), la diarrea (26,8% vs. 12,2%), el estreñimiento (22,1% vs. 7,8%) y los vómitos (18,5% vs. 5,6%). En general, la semaglutida (a dosis de 2,4mg/semana) fue bien tolerada, con EA de intensidad leve-moderada (>85%) y bajo porcentaje de reducciones de dosis (12%) o suspensiones permanentes del tratamiento (2,6%). Eventos de interés para los antagonistas del receptor de GLP1, incluyendo la semaglutida, son la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), el carcinoma medular de tiroides, la retinopatía diabética, la pancreatitis aguda y la coleditis. (16) Semaglutida (a dosis de 2,4mg/semana) también ha recibido una autorización condicional de comercialización para la indicación en MASH, en su caso sujeta a la obligación de proporcionar los resultados clínicos hepáticos a largo plazo del estudio ESSENCE (previsto para diciembre 2029).

No se dispone de comparaciones directas entre resmetirom y semaglutida (a dosis de 2,4mg/semana), por lo que no es posible establecer la superioridad de un medicamento frente al otro. Tampoco se dispone de evidencia para identificar la secuencia más idónea de tratamiento con estos agentes. Se trata de dos medicamentos con mecanismos de acción diferentes, y un perfil de seguridad con reacciones adversas comunes a ambos, como las GI. Resmetirom es un agonista del receptor tiroideo β hepático que regula el metabolismo lipídico y la función mitocondrial y semaglutida es un agonista del receptor GLP-1. Otros aspectos diferenciales que considerar son los efectos sobre el peso corporal, la resistencia a la insulina y la DM2, comorbilidades muy frecuentes en MASLD y factores relevantes en la progresión de la fibrosis hepática. Semaglutida ha demostrado efectos robustos, independientes de la MASH, sobre las comorbilidades asociadas a la misma, como son el peso corporal, la resistencia a la insulina y el control glucémico, principalmente en el seno del desarrollo clínico para las indicaciones de DM2 y obesidad. Asimismo, bajo otros nombres comerciales, cuenta con indicaciones aprobadas en DM2 (a dosis menores que en MASH) y en obesidad (dosis 2,4mg/semana). Por otro lado, en función a los datos disponibles, resmetirom ejerce su efecto principalmente a nivel hepático al actuar sobre el metabolismo lipídico hepático, mientras que no parece tener un efecto relevante en el peso corporal o en la resistencia a la insulina. Asimismo, resmetirom presenta también efectos sobre los lípidos séricos, logrando descensos respecto a las cifras basales sobre todo de LDL-c, ApoB, triglicéridos, (11, 15)

Conclusión

Resmetirom ha recibido una autorización condicional de comercialización en la UE, en combinación con la dieta y el ejercicio, para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3).

La eficacia de resmetirom en el tratamiento de MASH se basa fundamentalmente en el estudio pivotal MAESTRO-NASH, un ensayo fase 3, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron 2 dosis de resmetirom (80mg y 100mg). Resmetirom ha demostrado una eficacia superior a placebo en la reducción de la actividad de la enfermedad, mostrada en términos de la resolución de la NASH/MASH sin empeoramiento de la fibrosis (26-30% vs. 10% en placebo; $p < 0,0001$) y la mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de la NASH/MASH (27-29% vs. 17% en placebo; $p < 0,0001$). Se trata de resultados preliminares, procedentes de un análisis intermedio realizado a las 52 semanas de tratamiento obtenido en 917 pacientes.

Desde el punto de vista de seguridad, resmetirom presenta un perfil que parece bien tolerado, con un bajo porcentaje de suspensiones del tratamiento por eventos adversos. Las principales reacciones adversas son de índole gastrointestinal (diarrea y náuseas), con una intensidad leve-moderada generalmente (aprox. 85%). Los problemas de seguridad identificados son la hepatotoxicidad y las colecistitis/colelitiasis. Tal y como sucede con los medicamentos de reciente autorización, no se dispone de datos de seguridad a muy largo plazo. Los datos de seguridad para resmetirom en la indicación de MASH proceden principalmente del análisis a las 52 semanas de tratamiento del estudio MAESTRO-NASH.

Se dispone de datos muy limitados en pacientes de edad muy avanzada, ya que aprox. 3% de pacientes en el programa clínico de resmetirom tenían ≥ 75 años de edad. En estos pacientes, no podría descartarse que la tolerancia al tratamiento sea menor.

Resmetirom y semaglutida (a dosis de 2,4mg/semana) están autorizados específicamente en el tratamiento de MASH con fibrosis F2 o F3, combinados con dieta y ejercicio. No se dispone de comparaciones directas entre ambos que permitan establecer la superioridad de uno frente a otro ni determinar la secuenciación óptima de ambos. Ambos medicamentos, han demostrado ser superiores a placebo en la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis y la mejoría de la fibrosis, aunque cabe resaltar que las definiciones empleadas para estas variables compuestas son diferentes.

Como aspectos diferenciales, ambos fármacos presentan mecanismos de acción distintos, así como diferente impacto en las comorbilidades asociadas al MASLD, como la DM2, la obesidad o el perfil lipídico, comorbilidades que además condicionan la progresión de la fibrosis hepática. Semaglutida (a dosis de 2,4mg/semana) ha demostrado un beneficio, independiente de MASLD, en la resistencia a la insulina, la DM2 y la obesidad, mientras que, resmetirom ha logrado descensos en lípidos séricos y parece tener un efecto neutro en el peso corporal o en la resistencia a la insulina.

Por tanto, resmetirom, al igual que semaglutida (a dosis de 2,4mg/semana), son opciones de tratamiento para pacientes con MASH y fibrosis moderada-grave, en combinación con modificaciones del estilo de vida.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Concepción Payares Herrera. Médico especialista en Farmacología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de patología digestiva (SEPD), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Resmetirom (Rezdiffra®) (13)	Semaglutida (Kayshild®) (16)
Presentación	Comprimidos recubiertos con película	Solución inyectable en pluma precargada
Posología	Peso corporal < 100 kg: 80 mg/día por vía oral Peso corporal ≥ 100 kg: 100 mg/día por vía oral	Dosis de inicio: 0,25 mg/semanal Titulación semanal: 0,5mg, 1mg, 1,7mg Dosis de mantenimiento: 2,4 mg/semanal Vía de administración s.c.
Indicación aprobada	Indicado en combinación con la dieta y el ejercicio, para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3)	Indicado junto con la dieta y el ejercicio para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis no cirrótica asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés), con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3)
Efectos adversos	Muy frecuentes: diarrea, náuseas Frecuentes: prurito Poco frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, erupción cutánea. Se ha asociado con casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos (frecuencia no conocida).	Muy frecuentes: cefalea, vómitos, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, fatiga. Frecuentes: mareo, hipotensión, gastritis, ERGE, dispepsia, distensión abdominal, retraso del vaciamiento gástrico, aumento de lipasa, colestasis, reacciones en el lugar de la inyección. En pacientes con DM2: hipoglucemia, retinopatía diabética Poco frecuentes: hipotensión ortostática, aumento de la frecuencia cardíaca, pancreatitis aguda
Conveniencia	Administración diaria (oral)	Titulación de dosis para reducir incidencia de reacciones GI. Administración semanal (sc)
Otras características diferenciales	Agonista parcial dirigido al hígado para el receptor beta de la hormona tiroidea (THR-β) Efecto centrado fundamentalmente en acciones sobre el hígado. Ha demostrado reducciones en lípidos séricos.	Agonista del receptor del GLP1 El mismo principio activo está aprobado para el tratamiento de la obesidad y DM2. Ha demostrado reducción relevante del peso corporal; efectos relevantes sobre la resistencia a la insulina y la hemoglobina A1c.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; GI: gastrointestinales;

Tabla A2. Características demográficas y de la enfermedad (11,13)

	Total (N = 917)
Diabetes de tipo 2, n (%)	614 (67)
Hipertensión, n (%)	715 (78)
Dislipidemia, n (%)	652 (71)
Uso de estatinas, n (%)	441 (48)
Uso de tiroxina, n (%)	124 (14)
Uso de análogos GLP-1	131 (14.3)
VCTE de Fibroscan® (kPa), mediana (Q1, Q3)	12 (10, 15)
CAP de Fibroscan® (dB/m), mediana (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%), mediana (T1, T3)	17 (13, 22)
Fase de fibrosis	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS en screening ≥ 5, n (%)	770 (84)
Puntuación ELF (n = 905), mediana (Q1, Q3)	9,7 (9,2, 10,4)
Índice FIB-4 (n = 915), mediana (Q1, Q3)	1,3 (1,0, 1,8)

VCTE: elastografía transitoria controlada; CAP: parámetro de atenuación controlada; MRI-PDFF: resonancia magnética con densidad de protones; ELF: del inglés "Enhanced Liver Fibrosis", prueba mejorada de fibrosis hepática.

Tabla A3. Resultados de eficacia principales a semana 52 del estudio pivotal MAESTRO-NASH (11, 13)

Variable	Resmetirom 80 mg (n = 300)	Resmetirom 100 mg (n = 306)	Placebo (n = 300)
Variables principales			
Resolución NASH (%)	26	30	
% de diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	10
Valor de p	< 0.0001	< 0.0001	
Mejoría de la fibrosis (%)	27	29	
% de diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	17
Valor de p	0,0017	< 0,0001	
Parámetro	Resmetirom 80 mg (n = 305)	Resmetirom 100 mg (n = 308)	Placebo (n = 303)
Variables secundarias			
ALT (% CFB)	-17,2	-22,5	
Diferencia con el placebo	-18,2 (-27,0, -9,5)	-23,6 (-32,5, -14,7)	1,0
AST (% CFB)	-13,8	-18,7	
Diferencia con el placebo	-17,4(-25,7, -9,1)	-22,2(-30,7, -13,8)	3,6
GGT (% CFB)	-21,8	-27,4	
Diferencia con el placebo	-27,5(-36,8, -18,1)	-32,0(-42,7, -23,4)	5,7
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	
Diferencia con el placebo	-13,5 (-17,9, -9,5)	-17,9 (-22,0, -13,8)	0
Fibrosis*			
N**	294	299	290
VCTE de Fibroscan® (kPa) (CFB)	-2,3	-3,0	-1,5
Diferencia con el placebo (IC del 95 %)	-0,82 (-1,7, 0,01)	1,5 (-2,4, -0,7)	
N	291	298	289
CAP de Fibroscan® (dB/m) (CFB)	-36,0	-37,1	-15,0
Diferencia con el placebo (IC del 95 %)	-21,0 (-30,5, -11,6)	-22,2 (-31,4, -12,9)	

Nota: % CFB = cambio porcentual con respecto a la base de referencia; IC = intervalo de confianza; **n = número de pacientes utilizados para calcular el LSM después de la imputación (la imputación no se realizó en el caso de los pacientes sin datos basales).

*Se incluye en este análisis a los pacientes que eran F3 en el momento de la elegibilidad y que fueron reevaluados como F4 en el momento basal por cualquiera de los patólogos. VCTE: elastografía transitoria controlada; CAP: parámetro de atenuación controlada; MRI-PDFF: resonancia magnética con densidad de protones; ELF: del inglés "Enhanced Liver Fibrosis", prueba mejorada de fibrosis hepática.

Tabla A4. Eventos adversos emergentes (EAE) en el ensayo clínico pivotal (población se seguridad) (11)

Eventos adversos	Resmetirom 80 mg (N=322), n (%)	Resmetirom 100 mg (N=323), n (%)	Placebo (N=321) n (%)
Participantes con al menos uno de los siguientes:	n (%)		n (%)
EA	296 (91,9)	296 (91,6)	298 (92,8)
EAE grave	35 (10,9)	41 (12,7)	37 (11,5)
EAE grado ≥ 3	43 (13,4)	47 (14,6)	52 (16,2)
EAE que llevó a la interrupción del tratamiento	23 (7,1)	36 (11,1)	18 (5,6)
EAE que llevó a la retirada del estudio	9 (2,8)	25 (7,7)	11 (3,4)
Reacción adversa	124 (38,5)	134 (41,5)	88 (27,4)
EAE que resultaron en muerte	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
EAE GI	184 (57,1)	199 (61,6)	172 (53,6)
Diarrea	87 (27,0)	108 (33,4)	51 (15,9)
Náuseas	71 (22,0)	61 (18,9)	40 (12,5)
Piel y tejido subcutáneo	65 (20,2)	89 (27,6)	75 (23,4)
Prurito	26 (8,1)	37 (11,5)	22 (6,9)

EA: evento adverso; EAE: EA emergente; GI: gastrointestinal(es)

Referencias

1. 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 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
2. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2025 Aug 14;393(7):683-698. doi: 10.1056/NEJMr2412865. PMID: 40802944.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023 Dec;79(6):1542-1556. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37364790.
4. Romero-Gómez M, Escalada J, Noguerol M, et al. Multidisciplinary clinical practice guideline on the management of metabolic hepatic steatosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2025 Oct;48(8):502442. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2025.502442. Erratum in: doi: 10.1016/j.gastrohep.2025.502639.
5. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31 (suppl):S32-S50. doi:10.3350/cmh.2024.0431
6. Riazzi, K.; Azhari, H.; Charette, J.H.; et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2022, 7, 851–861
7. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2025 Jul 1;48(7):1057-1082. doi: 10.2337/dci24-0094.
8. Calleja JL, Rivera-Esteban J, Aller R, et al. Prevalence estimation of significant fibrosis because of NASH in Spain combining transient elastography and histology. *Liver Int*. 2022 Aug;42(8):1783-1792. doi: 10.1111/liv.15323.
9. Díaz Carnicero J, Sauri-Ferrer I, Redon J, et al. Clinical and Economic Burden of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in a Spanish Mediterranean Region: A Population-Based Study. *J Clin Med*. 2025 Apr 3;14(7):2441. doi: 10.3390/jcm14072441.
10. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
11. European Medicines Agency. Rezdiffra (resmetirom): EPAR – Public assessment report [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024 [citado 10 Abr 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezdiffra-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. European Medicines Agency. Kayshild (semaglutida): EPAR – Public assessment report [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024 [citado 10 Abr 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kayshild-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. European Medicines Agency. Rezdiffra (resmetirom): EPAR – información del producto [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rezdiffra-epar-product-information_es.pdf
14. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 8;390(6):497-509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000.
15. Tilg H, Petta S, Stefan N, Targher G. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adults: A Review. *JAMA*. 2026 Jan 13;335(2):163-174. doi: 10.1001/jama.2025.19615.
16. European Medicines Agency. Kayshild (semaglutida): EPAR – información del producto [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kayshild-epar-product-information_es.pdf