Resmetirom vid icke-alkoholorsakad steatohepatit (NASH/MASH) med leverfibros

Tidig bedömningsrapport 2024-10-25

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Resmetirom/MGL-3196 (godkänt i USA under namnet Rezdiffra)
Nyhetsbeskrivning	Det första läkemedlet vid NASH/MASH med leverfibros.
Klassificering	ATC-kod: A05BA
Företag	Madrigal Pharmaceuticals
Indikation, förväntad	Behandling vid NASH/MASH med leverfibrosstadium 2 och 3
Verkningsmekanism	Resmetirom är en tyreoideahormonreceptor beta (THR-β)-agonist som specifikt tas upp i levern. Vid NASH är THR-β-funktionen i levern försämrad, vilket leder till en minskad mitokondriell funktion och betaoxidation av fettsyror samt ökad fibros [1].
Dosering, förväntad	80 eller 100 mg en gång per dygn
Administreringssätt	Peroral beredning
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-03 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2024-11 PRIME ☐ Särläkemedelsstatus EU ☐ Accelererad process ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☐ Ja ☒ USA [2, 3]
Berörd vårdverksamhet	Specialistvård inom medicinsk gastroenterologi och hepatologi
Försäljningssätt	Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	I USA finns en prisuppgift från tillverkaren om en kostnad på 47 400 USD per år före eventuella rabatter [4]. Med en växelkurs 10,86 SEK/USD (2024-05-13) motsvarar det 514 800 SEK per år.
Behov av specifik diagnostik	Ja ☒ Nej ☐ Leverbiopsi
Annan påverkan	Uppdatering av behandlingsriktlinjer kan bli aktuellt. För att kunna erbjuda behandlingen till rätt patientpopulation kan behovet av leverbiopsier öka. Om det skulle visa sig att resmetirom minskar risken för utvecklingen av levercirros eller levercellscancer, kan färre patienter bli aktuella för levertransplantation.

Sjukdomen	
Förekomst	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), som tidigare betecknades non-alcoholic steatohepatitis (NASH) är en aktiv form av icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD), som numera även betecknas ”metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease” (MASLD) [5, 6]. För en definitiv diagnos av NASH/MASH krävs steatos, hepatocytballonering och lobulär inflammation vid leverbiopsi. Svensk gastroenterologisk förening har uppskattat den nationella prevalensen av NAFLD/MASLD till 15−20 procent [6]. Vi saknar prevalensdata för NASH/MASH för Sverige. Enligt en översiktsartikel hade 7–30 procent av NAFLD-patients som frivilligt genomförde en leverbiopsi NASH. Uppskattad prevalens av NASH kan ligga mellan 1,5 till 6,4 procent [7].
Sjukdomens svårighetsgrad	Prognosen vid NAFLD/MASLD avseende utveckling av levercirros, leverrelaterade komplikationer (t.ex. NASH/MASH) samt total dödlighet är starkt förknippat med fibrosstadium. Patienter med signifikant fibros (fibrosstadium 2−4) har i en stigande ordning ökad risk för utveckling av allvarlig leversjukdom och död. Cirka fem procent av patienter med NAFLD utvecklar levercirros [6]. Enligt en översiktsartikel från USA är den årliga mortaliteten med NASH 1,7 gånger högre än för NAFLD (25,6/1000 patientår jämfört med 15,4/1000 patientår). Den leverspecifika mortaliteten är 15 gånger högre (11,8/1000 patientår jämfört med 0,8/1000 patientår. Den kardiovaskulära mortaliteten är dock den avgörande faktorn [8].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☐ och/eller vuxna ☒ I nuläget finns inga läkemedel som är godkända i EU för att bromsa progress av fibrosutveckling vid NASH/MASH. En stor del av den kliniska handläggningen syftar till att identifiera fall med signifikant fibros som riskerar framtida utveckling av levercirros eller levercancer. • Livsstilsinterventioner (kostråd, fysisk aktivitet, minskat alkoholintag). • GLP-1 analoger till patienter med typ 2 diabetes och fetma • Statiner för att minska kardiovaskulär risk • Bariatrisk kirurgi • Levertransplantation vid dekompenserad leversjukdom Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: https://svenskgastroenterologi.se/kunskap/fettleversjukdom-2020/ 4 december 2023

Vetenskaplig dokumentation

	NCT02912260 [5, 9]	**NCT03900429** MAESTRO-NASH [1, 10]
Typ av studie	Fas II, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie	Fas III, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie
Status	Avslutad	Pågående
Antal patienter	125 (50 % kvinnor)	966 (56 % kvinnor)
Patientpopulation Inklusion, urval	Patienter ≥ 18 år med misstänkt eller bekräftad NASH-diagnos var kandidater för screening med MRI-PDFF och leverbiopsi: • Metabolt syndrom • Leverfibros och steatos enligt VCTE • Minst 10 % fettinlagring i levern enligt MRI-PDFF • Leverfibros stadium 1−3, NASH-diagnos och NAS ≥ 4 enligt leverbiopsi • Upp till 10 % av patienterna fick ha fibrosstadium F0 + NAS ≥ 4 eller NAS 3 + fibros.	Patienter ≥ 18 år med misstänkt eller bekräftad NASH-diagnos var kandidater för screening med MRI-PDFF och leverbiopsi: • Minst 3 av 5 metabola riskfaktorer • Leverfibros och steatos enligt VCTE • Minst 8 % fettinlagring i levern enligt MRI-PDFF • Leverfibros stadium 1−3, NASH-diagnos och NAS ≥ 4 enligt leverbiopsi (Minst 50 % av de inkluderade patienterna skulle ha fibrosstadium F3 och maximalt 15 % fick ha fibrosstadium F1)
Exklusion, urval	• Signifikant alkoholkonsumtion • Andra former av kronisk leversjukdom • Regelbunden användning av läkemedel associerat med NAFLD • Levercirros på biopsi (fibrosstadium 4) • Dekompenserad leversjukdom • ALAT/ASAT > 5 x ULN • HbA1C ≥ 9,5 % • Dosändring/insättning av GLP-1 analog senaste sex månaderna • Hypotyreoidism (obehandlad och behandlad) • Statiner i högre doser (atorvastatin > 20 mg, rosuvastatin > 10 mg och pravastatin > 20 mg)	• Signifikant alkoholkonsumtion • Andra former av kronisk leversjukdom • Regelbunden användning av läkemedel associerat med NAFLD • Levercirros på biopsi (fibrosstadium 4) • Dekompenserad leversjukdom • ALAT > 250 U/L (motsvarar 4,2 µkat/L) • HbA1C > 9 % • Viktförändring ≥ 5 % senaste tre månaderna • Dosändring/insättning av GLP-1 analog senaste sex månaderna • Obehandlad hypotyreoidism samt tyroxin > 75 µg/d • Statiner i höga doser (atorvastatin > 40 mg, rosuvastatin > 20 mg och pravastatin > 40 mg)
Interventions-behandling	Resmetirom 60 mg x 1, 80 mg x 1 eller 100 mg x 1 i 36 veckor	Resmetirom 80 mg x 1 eller 100 mg x1 i 52 veckor
Jämförelsearm	Placebo	Placebo

Vetenskaplig dokumentation		
Resultat Primär utfallsvariabel	Statiskt signifikant skillnad till resmetiroms för det primära utfallsmåttet efter 12 veckor (samma utfallsvariabel analyserades även efter 36 veckor som sekundär utfallsvariabel). **Relativ reduktion av fettinlagring i levern** <u>"Hepatic fat fraction" på MRI-PDFF, procent (SEM):</u> Placebo (n=38): 10,4 % (4,3) Resmetirom 60–100 mg (n=78): 32,9 % (3,0) Skillnad mot placebo enligt LSM i procentenheter: 22,5 (95 % KI: 12,2–32,9); p < 0,0001	Signifikanta skillnader till resmetiroms fördel sågs för de primära utfallsmåtten efter 52 veckor. **Histologiska utfallsmått** <u>Andel patienter med förbättring i NASH utan försämring av fibros:</u> Placebo (n=318): 9,7 % Resmetirom 80 mg (n=316): 25,9 % Skillnad mot placebo [procentenheter]: 16,4 (95 % KI: 11,0–21,8); p < 0,001 Resmetirom 100 mg (n=321): 29,9 % Skillnad mot placebo i procentenheter: 20,7 (95 % KI: 15,3–26,2); p < 0,001 <u>Andel patienter med förbättring i fibros med ≥ 1 stadium utan försämring av NAFLD activity score (NAS):</u> Placebo (n=318): 14,2 % Resmetirom 80 mg (n=316): 24,2 % Skillnad mot placebo i procentenheter: 10,2 (95 % KI: 4,8–15,7); p < 0,001 Resmetirom 100 mg (n=321): 25,9 % Skillnad mot placebo i procentenheter: 11,8 (95 % KI: 6,4–17,2); p < 0,001
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Det förelåg signifikant skillnad avseende flera sekundära utfallsmått. **Relativ reduktion av fettinlagring i levern efter 36 veckor** <u>Hepatic fat fraction på MRI-PDFF, procent (SEM):</u> Placebo (n=34): 8,9 % (5,4) Resmetirom 60–100 mg (n=74): 37,3 % (3,7) Skillnad mot placebo enligt LSM i procentenheter:	Man avstod från att presentera en statistisk beräkning avseende skillnader i fettinlagring i levern eftersom man inte hade testat för multipla statistiska analyser. Signifikant skillnad sågs i LDL-värde. **Relativ reduktion av fettinlagring i levern efter 52 veckor.** <u>Hepatic fat fraction på MRI-PDFF enligt LSM, procent (SEM):</u> Placebo (n=321): 8,7 % (2,7) Resmetirom 80 mg (n=322): 35,4 % (2,8)

Vetenskaplig dokumentation		
	28,4 (95 % KI: 15,4–41,3); p < 0,0001 **LDL-värde efter 30 veckor** <u>Skillnad jämfört med utgångsvärdet, procent (SEM):</u> Placebo (n=39): + 6,2 % (3,1) Resmetirom 60 - 100 mg (n=79): –11,2 % (2,1) Skillnad mot placebo enligt LSM [procentenheter]: 17,3 (95 % KI: 9,9 till 24,8 %); p < 0,0001 **Histologiska utfallsmått efter 36 veckor** <u>Andel patienter med viktnedgång <9,5 % med förbättring i NASH utan försämring av fibros:</u> Placebo (n=31): 6,5 % Resmetirom 60 - 100 mg (n=73): 24,7 % Oddskvot 4,75 (95 % KI: 1,03–21,9); p=0,032 <u>Andel patienter med förbättring i fibros med ≥ 1 stadium utan försämring av NAS:</u> Placebo (n=34): 23,5 % Resmetirom 60–100 mg (n=73): 28,8 % Oddskvot 1,3 (95 % KI: 0,51–3,36), icke signifikant skillnad	Skillnad mot placebo i procentenheter: 26,7 (95 % KI: 20,6–32,9) Resmetirom 100 mg (n=323): 46,6 % (2,8) Skillnad mot placebo [procentenheter]: 37,9 (95 % KI: 31,7–44,2) **LDL-värde efter 24 veckor** <u>Skillnad jämfört med utgångsvärdet enligt LSM, procent (SEM):</u> Placebo (n=321): + 0,1 % (1,7) Resmetirom 80 mg (n=322): -13,6 % (1,7) Skillnad mot placebo [procentenheter]: 13,7 (95 % KI: 10,0–17,5); p < 0,001 Resmetirom 100 mg (n=323): -16,3 (1,7) Skillnad mot placebo [procentenheter]: 16,4 (95 % KI: 12,6–20,1); p < 0,001
Säkerhet	**Inga dödsfall** **Allvarliga biverkningar (SAE)** Placebo 5 % (2/41) Resmetirom 60–100 mg 6 % (5/84) **Studieavbrott på grund av biverkningar** Placebo 2,4 % (1/41) Resmetirom 60–100 mg 3,6% (3/84)	**Dödsfall** Placebo 0,3 % (1/321) Resmetirom 80 mg 0,3 % (1/322) Resmetirom 100 mg 0,6 (2/323) **Allvarliga biverkningar (SAE)** Placebo 11,5 % (37/321) Resmetirom 80 mg 10,9 % (35/322) Resmetirom 100 mg 12,7 % (41/323)

Vetenskaplig dokumentation

	Diarré och illamående var de vanligaste biverkningarna och beskrevs som isolerade episoder av lös avföring i samband med behandlingsstart.	**Studieavbrott på grund av biverkningar under hela behandlingsperioden** Placebo 3,4 % (11/321) Resmetirom 80 mg 2,8 % (9/322) Resmetirom 100 mg 7,7 % (25/323) Diarré och illamående var de vanligaste biverkningarna med en duration på i median 15–20 dagar.

KI: konfidensintervall; **LSM**: minsta kvadratmetoden; **MRI-PDFF**: MRI-proton density fat fraction; **NAS**: NAFLD activity score är ett histologiskt poängsystem där totalpoäng (0–8 p) fås genom att summera poängen från de tre komponenterna steatos (0–3 p), lobulär inflammation (0–3 p) och hepatocytballonering (0–2 p), högre poäng indikerar högre sjukdomsaktivitet; **VCTE**: vibration controlled transient elastography; **SAE**: serious adverse events; **SEM**: standarddeviation/√n

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	I båda studierna kunde patienter med metabola syndromet vara kandidater för screening om tidigare biopsi visat NASH med icke-cirrotisk leverfibros. I fas 2-studien NCT02912260 doserades patienterna initialt med 80 mg i fyra veckor. Beroende på AUC, som beräknades vecka två, ändrades dygnsdosen vecka fyra till 60 mg, 80 mg eller 100 mg. Resultaten avseende leverbiopsiutfall och fettinlagring enligt MRI-PDFF i båda studierna var samstämmiga. Deltagarna från fas 3-studien MAESTRO-NASH fortsätter med behandling upp till 54 månader för utvärdering av ett sammansatt kliniskt utfallsmått som inkluderar mortalitet, levertransplantation, dekompenserad leversjukdom och progression till levercirros [10].

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Flera läkemedelssubstanser är under utveckling vid NASH. Några exempel som är i fas III: • Lanifibranor, PPAR-agonist för per oral behandling från Inventiva, NCT04849728 • Semaglutid, GLP-1-analog för injektion från Novo Nordisk, NCT04822181 • Efruxifermin, fibroblast growth factor 21-agonist för injektion från Akero Therapeutics, NCT06215716 (SYNCHRONY)
Andra indikationer för läkemedlet	Resmetirom prövas också i fas III-studier vid: • NASH med levercirros, NCT05500222 (MAESTRO-NASH-OUTCOMES) • NAFLD, NCT04197479 (MAESTRO-NAFLD1) och förlängningsstudie NCT04951219 (MAESTRO-NAFLD-OLE)

Författare

Sisi Liao
ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte föreligga.

Övrigt

U.S. Food and Drug Administration (FDA) har beviljat godkännande för Rezdiffra (resmetirom) i kombination med kostråd och fysisk aktivitet för behandling av vuxna med NASH och leverfibros stadium 2 och 3. Enligt FDA-label registrerades detta preparat enligt en snabbare procedur som förutsätter att den kliniska nyttan bekräftas i pågående prövningar [2, 3].

Referenser

1. Harrison, S.A., et al., A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med, 2024. 390(6): p. 497-509.
2. MadrigalPharmaceuticals. Madrigal Pharmaceuticals Announces FDA Approval of Rezdiffra™ (resmetirom) for the Treatment of Patients with Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) with Moderate to Advanced Liver Fibrosis. 2024-03-14 [cited 2024-03-19]; Available from: https://ir.madrigalpharma.com/news-releases/news-release-details/madrigal-pharmaceuticals-announces-fda-approval-rezdiffratm.
3. FDA. REZDIFFRA (resmetirom) tablets, for oral use / Initial U.S. Approval: 2024. 2024 [cited 2024-05-13]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217785s000lbl.pdf.
4. FiercePharma. FDA approves first MASH drug: Madrigal's Rezdiffra breaks ground in notorious biopharma graveyard. 2024-03-14 [cited 2024-04-30]; Available from: https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-approves-first-mash-drug-madrigal-breasts-tape-resmetirom.
5. Harrison, S.A., et al., Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet, 2019. 394(10213): p. 2012-2024.

6. Utredning och handläggning av metabolt associerad steatotisk leversjukdom (MASLD, tidigare NAFLD). 2023-11-26 [cited 2024-03-19]; Available from: https://svenskgastroenterologi.se/kunskap/fettleversjukdom-2020/.
7. Younossi, Z.M., et al., Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology, 2016. 64(1): p. 73-84.
8. Sheka, A.C., et al., Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. Jama, 2020. 323(12): p. 1175-1183.
9. Clinicaltrials.gov. NCT02912260 Phase 2 Study of MGL-3196 in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). 2017-12-19 [cited 2024-03-27]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02912260.
10. Clinicaltrials.gov. NCT03900429 A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With NASH and Fibrosis (MAESTRO-NASH). 2024-02-20 [cited 2024-03-27]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03900429.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne